

G A S

P A R

# LIBRO BLANCO

de las Enfermedades  
Raras en España

# LIBRO BLANCO

## de las Enfermedades Raras en España

Edición:

Fundación Gaspar Casal

Coordinación:

Jordi Gol Montserrat

Gema Pi Corrales

Revisión:

Eva Bermejo Sánchez



**Edición:** Fundación Gaspar Casal

**Coordinación:** Gema Pi Corrales

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 987-84-09-02306-6

Depósito Legal: M-16957-2018

**Maquetación, impresión y encuadernación:**

TF Media & Editorial, S.L.

Aragoneses, 2 - Acceso 11. 28108 Alcobendas (Madrid)

# ÍNDICE

---

<b>Prólogo</b> .....	5
<i>Eva Bermejo-Sánchez, Científico Titular, Jefe de Área, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III.</i>	
<b>Introducción</b> .....	9
<i>Juan Carrión Tudela, Presidente, FEDER y Fundación FEDER.</i>	
<b>La “Carga” de las enfermedades raras en España</b> .....	17
<i>Verónica Alonso Ferreira, Científico Titular, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III.</i>	
<i>Manuel Posada de la Paz, Director, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III.</i>	
<b>Enfermedades raras en España: aspectos regulatorios</b> .....	35
<i>César Hernández García, Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid.</i>	
<b>Acceso y financiación de medicamentos para enfermedades raras: ¿precisa de singularidad?</b> .....	57
<i>Juan Manuel Fontanet Sacristán, Gerencia de Armonización Farmacoterapéutica, Área del Medicamento, Servei Català de la Salut (CatSalut).</i>	
<i>Josep Torrent-Farnell, Director del Área del Medicamento, Servei Català de la Salut (Catsalut).</i>	
<i>Caridad Pontes García, Gerente, Armonización Farmacoterapéutica, Área del Medicamento, Servei Català de la Salut (Catsalut).</i>	
<b>Consideraciones económicas de los Medicamentos Huérfanos en España</b> .....	81
<i>Álvaro Hidalgo Vega, Profesor de Teoría Económica y responsable del Área de Fundamentos del Análisis Económico, Universidad de Castilla-La Mancha y; Presidente, Fundación Weber.</i>	
<b>Acceso y utilización de medicamentos para enfermedades raras en el contexto de la farmacia hospitalaria</b> .....	109
<i>María Dolores Edo Solsona, Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe.</i>	
<i>José Luis Poveda Andrés, Director del Área Clínica del Medicamento y Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe.</i>	

La estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud.....	127
<i>Paloma Casado Durández, Subdirectora General de Calidad e Innovación, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.</i>	
El abordaje integral de las enfermedades raras.....	145
<i>Encarna Guillén Navarro, ExConsejera de Sanidad de la Región de Murcia y miembro del Comité de Expertos de FEDER. Jefa de Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca). Universidad de Murcia. CIBERER-ISCIII.</i>	
Pacientes, participación e innovación terapéutica.....	159
<i>Daniel-Aníbal García Diego, Presidente, Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO).</i>	
Avances en diagnóstico y terapia en enfermedades raras.....	179
<i>Mónica A. López Rodríguez, Coordinadora, Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).</i>	
El futuro de la investigación en enfermedades raras en España.....	199
<i>Pablo Daniel Lapunzina Badía, Director Científico del CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España, e INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.</i>	

## PRÓLOGO

---

Las **enfermedades raras** son también conocidas como enfermedades poco frecuentes, minoritarias, de baja prevalencia, y otros términos que en definitiva engloban a un considerable grupo de población y un heterogéneo y amplio grupo de patologías que, a pesar de ser tan diversas, comparten a su vez una serie de características derivadas de su baja prevalencia individual. Esa baja prevalencia las aleja del modo más convencional en que se abordan en los sistemas sanitarios y en las políticas sanitarias, sociales y educativas otros grupos de enfermedades más frecuentes. Independientemente de su denominación, sabemos que tras ese término de “enfermedades raras”, que algunos consideran peyorativo, pero que es el que se ha ido estableciendo y abriendo su espacio en nuestro mundo global para quedarse, hay toda una estela de necesidades de los afectados y sus familias, hay mejoras y carencias en la legislación y regulación de aspectos esenciales, luces y sombras en su conocimiento, progresos y vacíos en su investigación, y esperanzas tanto del colectivo de afectados y su entorno como de los investigadores, legisladores, y todo tipo de agentes sociales que desean trabajar del mejor modo posible por y con los afectados para mejorar su esperanza y calidad de vida a través de diversas estrategias, planes, programas, proyectos e iniciativas, tanto locales como a través de colaboraciones amplias. Toda aportación se considera muy valiosa porque la necesidad es muy grande. Un somero repaso de cualquier documento en el que las personas con enfermedades raras reflejen su problemática, nos permite ir anotando infinidad de aspectos que requieren la atención de distintas instancias de la sociedad: retraso en el diagnóstico, desconocimiento que rodea a estas patologías, dificultad de acceso a la información necesaria y a profesionales o centros especializados, inexistencia o escasez de intervenciones terapéuticas eficaces para muchas de las enfermedades raras, impotencia ante el agravamiento de la enfermedad, necesidad de más investigación en todas las facetas de abordaje de la enfermedad, alto coste de los medicamentos y productos sanitarios, falta de cobertura de algunos de ellos por los sistemas sanitarios públicos, dispersión geográfica de los pacientes y de los servicios que necesitan, falta de coordinación de determinadas iniciativas, necesidad de ayudas de todo tipo, problemas de inclusión educativa y laboral, necesidad de atención a los problemas psicosociales de este colectivo, y otros muchos que directa o indirectamente afectan a la vida de estas personas y su entorno.

Estamos hablando de un colectivo que se estima que está integrado por unos 3 millones de personas, es decir, que numéricamente es mayor que la población de la mayoría de las Comunidades Autónomas españolas. Sólo Andalucía, Cataluña, la Comunidad de Madrid y la Comunidad Valenciana superan individualmente en población al número total de afectados por enfermedades raras en España.

Una de las características comunes a muchas enfermedades raras es la gran morbi-mortalidad que llevan asociada, lo que da lugar a valores de diversos parámetros, como la *carga de enfermedad* y sus componentes, o la carga global de enfermedad, entre otros, que dejan patente que si cuantitativamente las enfermedades raras son muy importantes, cualitativamente no lo son menos, y todo ello nos ayuda a situar a las enfermedades raras en el lugar que les corresponde dentro del marco de la salud pública, tanto en España como a nivel mundial.

Ante todas esas necesidades y la gran heterogeneidad que caracteriza al conjunto de enfermedades raras, es preciso llamar la atención sobre su enfoque más justo, que no es el de la igualdad, sino el de la equidad, tanto cuando comparamos una enfermedad rara con las demás, como cuando se comparan las enfermedades raras frente a las enfermedades comunes. Las necesidades para cada enfermedad son distintas. Entre los criterios de priorización en la distribución de los recursos, que nunca son ilimitados, necesariamente se ha de incluir un componente de equidad que asegure el compromiso adquirido en la 69ª Asamblea Mundial de la Salud, dentro de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, con el objetivo global de “no dejar a nadie atrás” (*leaving no one behind*).

Otro aspecto importante en la toma de decisiones, es el momento en el que han de adoptarse las distintas medidas. A este respecto, el Nobel de Economía, Profesor James J. Heckman, expresa claramente que cuanto más temprana sea la inversión, mayor será el retorno para la sociedad. Teniendo en cuenta que para la mayoría de las enfermedades raras las primeras manifestaciones tienen lugar en la infancia, esta afirmación, adquiere un especial sentido.

En la toma de decisiones, es importante contar con evidencias robustas en las que basar los algoritmos de decisión. Sin embargo, en el caso de las enfermedades raras, gracias a una regulación específica aplicable a medicamentos huérfanos, se ha llegado a un equilibrio, tendente a la equidad mencionada, en el que basta una evidencia razonable que, aun no siendo tan robusta como para los medicamentos que tratan enfermedades más frecuentes, contribuye a obtener el máximo beneficio para el mayor número de pacientes, antes de que el

agravamiento de la enfermedad la lleve a un punto irreversible. A este respecto, la regulación europea y de otros países sobre medicamentos huérfanos ha facilitado el desarrollo y autorización de comercialización de un número creciente de nuevas terapias, a pesar de que sus elevados costes y el reducido número de pacientes a los que se dirigen, determinan una comercialización en condiciones muy singulares, que poco tienen que ver con la de los fármacos indicados para enfermedades comunes.

Puesto que para muchos medicamentos huérfanos no se dispone de evidencias suficientemente robustas en el momento de su autorización (que, sin embargo, se hace recomendable para poder atender a las necesidades terapéuticas de los pacientes), es preciso que su administración se realice con una vigilancia y control especializados. Los servicios de farmacia hospitalaria, además de facilitar la gestión de la dispensación de este tipo de productos, proveen ese seguimiento farmacoterapéutico, en colaboración con el médico y otros profesionales sanitarios, y los propios pacientes, cuidadores y asociaciones de pacientes.

El abordaje integral de las enfermedades raras, contemplado en la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, abarca todos los niveles asistenciales, desde Atención Primaria, hasta la atención en Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) y las Redes Europeas de Referencia (ERN), derivadas estas últimas de la directiva para la atención transfronteriza de los ciudadanos europeos, que constituyen un modelo de cooperación entre países para el diagnóstico y tratamiento de las personas con enfermedades raras.

Uno de los aspectos cuya necesidad viene siendo evidente de forma recurrente dentro de ese abordaje integral de las enfermedades raras, es su investigación a todos los niveles, desde la prevención, pasando por el diagnóstico hasta llegar al tratamiento. Las especiales características de las enfermedades raras, requieren un esfuerzo especial de coordinación, colaboración de equipos multidisciplinares e integración de gran cantidad de información ya disponible o que pueda generarse en el futuro. También el establecimiento de unos objetivos globales, que viene definiendo y actualizando el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC). Dichos objetivos se centran precisamente en aspectos ya enunciados más arriba: *diagnóstico en menos de 1 año*, asegurando que los pacientes no diagnosticados entran en los itinerarios de diagnóstico e investigación más adecuados para alcanzar el objetivo propuesto, *la aprobación de nuevas terapias*, y *el desarrollo de metodologías que evalúen el impacto del diagnóstico y tales terapias*.

Es cierto que a lo largo de las últimas dos décadas se han ido abordando múltiples retos en torno a las enfermedades raras, a todos los niveles, contando con los grandes avances en el campo de la genómica y resto de ómicas, la tecnología de la información y la comunicación, la metodología de análisis masivo de datos, el diseño de políticas enfocadas a estas patologías y a distintos niveles, así como la identificación de aspectos en los que todavía es necesario incidir para poder avanzar en el conocimiento de la historia natural de las enfermedades raras, su epidemiología, su mejor abordaje terapéutico, y el estudio de su impacto sobre la persona y nuestra sociedad en general.

Todos los aspectos comentados han sido abordados en detalle por los autores de los distintos capítulos de este libro, desde su propia experiencia y amplio conocimiento de este campo tan necesitado de la atención de todos, por lo que desde aquí es para mí un honor recomendar la continuación de la lectura de este Libro Blanco de las Enfermedades Raras, que ha sabido recoger aspectos esenciales sobre estas patologías, y que con ello contribuye a aumentar el conocimiento sobre las mismas en nuestra sociedad.

**Eva Bermejo-Sánchez, PhD**

*Científico Titular – Jefe de Área*

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)*

*Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)*

*y CIBER de Enfermedades Raras*

*Instituto de Salud Carlos III*

*Madrid*

# **INTRODUCCIÓN**

---

**Juan Carrión Tudela**



### JUAN CARRIÓN TUDELA

Coordinador de Trabajo Social en el Centro Penitenciario de Murcia I desde el 11 de junio de 2011 hasta la actualidad. Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras y su Fundación desde 2012, fundador y presidente de la Alianza Iberoamericana de Enfermedades Raras (ALIBER), presidente de la Asociación de Enfermedades Raras y otros Trastornos Graves del Desarrollo (D'Genes), así como fundador de la Asociación Española de Lipodistrofias (AELIP). Impulsor del Centro Celia Carrión para la atención de las ER y otros Trastornos, además de promotor y participe de numerosas políticas socio sanitarias en enfermedades raras como el Plan de Enfermedades Raras de la Región de Murcia. Organizador del Congreso Internacional de Enfermedades Raras en sus más de diez ediciones y miembro del comité Organizador del Congreso Internacional de ER y MH y de otros tantos vinculados con las enfermedades raras, la discapacidad y la salud. Autor del libros y Co autor de diferentes textos científicos sobre investigación social y sanitaria. Docente en diversos cursos de verano y Master de la Universidad de Sevilla y Almería, entre otras. Dada su trayectoria y conocimiento en el campo de las Enfermedades Raras ha sido jurado de diferentes becas y reconocimientos como los Premios a la investigación Merck Serono, Becas Fundación Mehuer o Premios Albert Jovell.

## INTRODUCCIÓN

---

Hace 20 años las enfermedades poco frecuentes eran unas completas desconocidas. Las familias se sentían invisibles en un sistema social que no conocía sus necesidades y, por ende, que no podía dar respuesta a su situación. Sin embargo, las familias y las personas decidieron cambiar esta realidad.

En España, un ejemplo fehaciente de ello lo tenemos en el crecimiento exponencial que ha experimentado nuestra Federación: nacíamos en 1999 de la mano de 7 entidades y en nuestros primeros 15 años de vida se adhirieron más de 300 entidades.

En esta trayectoria, hemos conseguido unificar y representar a las familias de toda la geografía española de la mano de nuestras 7 sedes físicas y 12 coordinaciones de zona. Esta unión y movilización ha hecho posible que hoy en día hablemos de uno de los movimientos sociales y sanitarios con más progreso en las dos últimas décadas.

Y no sólo a nivel nacional. Bajo esta visión, el tejido asociativo español también ha apostado por una coordinación internacional, adquiriendo una gran proyección en tres niveles.

- A nivel europeo de la mano de EURORDIS, la Organización Europea de Enfermedades Raras, formando parte de su Junta Directiva desde nuestros inicios.
- En Iberoamérica junto a ALIBER, la Alianza Iberoamericana de Enfermedades Raras, entidad que nació en nuestro país para dar voz a 42 millones de personas en esta región geográfica.
- Con una perspectiva global a través de la RDI, la Red Internacional de Enfermedades Raras. Una entidad que nació de la mano de EURORDIS para representar al movimiento ante instituciones internacionales como la Naciones Unidas.

Gracias a ello y hoy por hoy, podemos decir que somos un colectivo visible con el que, poco a poco, la sociedad está más concienciada. Un ejemplo de ello lo

tenemos en el marco del Día Mundial de las Enfermedades Raras, que secundan más de 90 países de todo el globo.

Con esta visibilidad adquirida, la consolidación del colectivo ha traído consigo que Europa haya establecido directivas y recomendaciones para que los países miembros adopten estrategias y planes nacionales. Todo ello para configurar, un sistema sociosanitario que acoja y de respuesta a las familias.

En España, la evolución ha venido de la mano de importantes hitos que poco a poco van asentando las bases de lo que deben ser políticas y medidas concretas para el colectivo. Hitos que se han logrado gracias al trabajo y a la acción de todo el colectivo, liderado por FEDER.

La piedra angular se sitúa en 2009 con la publicación de la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras, que marca un antes y un después en la política sociosanitaria de las enfermedades raras en España, atendiendo a las Recomendaciones establecidas por la Comisión Europea un año antes y estructurándose en tres partes:

- Una primera sobre el estado de situación de las Enfermedades Raras en España.
- El grueso de la Estrategia, que se divide en 7 líneas de acción estratégicas sobre información, prevención, atención sanitaria, terapias, atención sociosanitaria, investigación y formación.
- Por último, una sección dedicada a su seguimiento y evaluación.

Esta estrategia se actualizó en 2014 y en 2018 adopta un nuevo giro tras la III Conferencia EUROPLAN, que consigue dar luz verde a dos reivindicaciones históricas de nuestro movimiento:

- La reactivación del seguimiento de la Estrategia.
- La actualización de los indicadores de sus líneas de acción en base a los extraídos de esta conferencia en materia de diagnóstico y tratamiento, investigación y atención sanitaria.

Gracias a estos logros, comenzaríamos a trabajar en la identificación actual de la situación que enfrentamos en España. Una labor que se complementaría con la puesta en marcha del Registro Estatal de Enfermedades Raras.

Un trabajo que toma su punto de partida en 2015 con la aprobación del Real Decreto por el que crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras lo que permite una adecuada colaboración y coordinación entre las Comunidades Autónomas, el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras, que depende del Instituto de Salud Carlos III y es a día de hoy un referente en la innovación científica en nuestro país con más de una década de trayectoria.

Hitos que configuran el presente como un punto de partida hacia un futuro mejor, con una mirada crítica hacia todo lo que queda pendiente y enfocada en los problemas más urgentes de las familias: el acceso a diagnóstico y tratamiento.

Hoy sabemos que casi el 50% de las personas con ER en nuestro país ha sufrido un retraso en el diagnóstico, siendo este retraso superior a 10 años para un 20%. Para un porcentaje similar, el diagnóstico se ha demorado entre 4 y 9 años.

Así se desprende de la actualización del Estudio de Necesidades Socio-sanitarias de las Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (Estudio ENSERio) desarrollado por nuestra Federación y el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras (CREER).

En el mismo, también se traslada que el 47% de las personas con enfermedades poco frecuentes no tiene tratamiento o si lo tienen, lo consideran inadecuado. Y es que, en la actualidad, tan sólo el 5% de las enfermedades raras cuentan con tratamiento, según datos de EURORDIS.

La prestación de los servicios especializados para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras se realiza en España a través de los CSUR, los Centros, Servicios y Unidades de Referencia.

Precisamente por eso, desde FEDER también ponemos el foco en la necesidad de fortalecer su designación, garantizando su sostenibilidad y favoreciendo la coordinación con otros centros sanitarios a nivel nacional pero también a través de las Redes Europeas de Referencia.

En la última década se han designado más de un centenar de nuevos CSUR, una categoría que permite a los centros de experiencia españoles participar en las estas redes europeas, sumado a un acuerdo excepcional que el Ministerio de Sanidad aprobó en 2016. Gracias a ello, se ha confirmado que España trabajará

en red con Europa en 17 de las 24 redes creadas en la primera convocatoria este sistema europeo.

Para avanzar en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, desde el movimiento de pacientes sabemos que es necesario dar un paso más: la investigación. Pero la investigación en enfermedades raras a día de hoy enfrenta a una problemática común: la escasez de muestra, la fragmentación de los recursos, el poco atractivo comercial o la falta de centros especializados.

Desde FEDER y todo el movimiento de pacientes que representamos, no sólo queremos poner de relieve los problemas, sino también ser parte de la solución. Por eso, apostamos por un trabajo en red que nos permita optimizar los recursos actuales, rentabilizar la inversión y aumentar la I+D+i a nivel nacional. Todo ello bajo una premisa fundamental: consolidar redes de conocimiento y garantizar que el mismo se comparta a nivel nacional e internacional.

A día de hoy, existen varias experiencias de rentabilidad y éxito de programas colaborativos promovidos a través de convocatorias colaborativas como ERA-Net o consorcios como el Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), que a través del MAPER, el Mapa de Proyectos de Enfermedades Raras, ha identificado 523 proyectos sobre estas patologías en España.

Otro ejemplo de ello es la labor de la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU), entidad que actualmente aúna a quince empresas farmacéuticas y biotecnológicas que trabajan el desarrollo de tratamientos para las enfermedades poco frecuentes. Su trabajo, es un ejemplo de cooperación entre laboratorios que apuestan por la innovación y lo hacen, además, de la mano de los pacientes.

Desde FEDER, creemos que bajo este enfoque de colaboración se mejorarían las oportunidades de compartir información y experiencia así como extrapolar las buenas prácticas y recursos a todos los países del mundo.

Esto a su vez, permitiría reducir tiempos como el del desarrollo de nuevos tratamientos, un proceso suma alrededor de 12 y 13 años. De forma paralela, si enfocamos nuestros esfuerzos en la investigación multicéntrica, se reduciría la inversión media para desarrollar un medicamento huérfano, que en la actualidad es de 1.500 millones de euros.

Frente a esta realidad, desde FEDER nos alineamos con el IRDiRC, el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras, que establece 3 objetivos para 2027:

- El primero de ellos, que todos los pacientes de enfermedades raras reciban un diagnóstico preciso, atención y terapia en el plazo de un año desde que acuden a consulta médica.
- En segundo lugar, el IRDiRC busca aprobar mil nuevas terapias para el tratamiento de las patologías poco frecuentes.
- Por último, el Consorcio también considera necesario el desarrollo de metodologías que permitan evaluar el impacto de los diagnósticos y las terapias aplicadas en los pacientes.

Todo ello bajo un enfoque de trabajo global en red que sitúe las enfermedades raras como un desafío global dentro de órganos como la Organización Mundial de la Salud que luchan por garantizar la cobertura sanitaria universal: porque ningún país ni ninguna autonomía, tiene el conocimiento y la capacidad para abordar de forma integral todas las enfermedades raras.

Una realidad bien conocida por nuestras asociaciones, porque los pacientes actualmente siguen siendo uno de los agentes motores de la investigación en nuestro país. Son ellos quienes promueven el desarrollo de registros específicos, el impulso de ensayos clínicos o la búsqueda de financiación.

Una labor que, en nuestro país, está liderada por padres y madres, en el 75% de las asociaciones, y por un gran equipo de voluntariado que suman más de 95.000 personas entre todo el tejido asociativo de nuestra organización.

Personas que han decidido hacer de su ilusión y esfuerzo una herramienta para hacer frente a dos problemas principales:

- El primero de ellos, atiende a la necesidad de profesionalización del movimiento. La razón principal es que son entidades pequeñas y jóvenes, ya que más del 45% de ellas cuentan con menos de 10 años de trayectoria.
- En segundo término, hablamos de un movimiento con pocos recursos que, dada su juventud, tiene limitado el acceso a convocatorias públicas y privadas que les permitan multiplicar su ayuda a las personas.

Desde FEDER, con el firme compromiso de fomentar, apoyar y fortalecer a nuestro tejido asociativo, hemos reforzado nuestro trabajo con las asociaciones a través de diferentes convocatorias de ayudas que, sólo en 2017, nos permitieron gestionar más de 400.000 euros entre nuestro movimiento.

Entre ellos, también se encuentra la Convocatoria Anual de Ayudas a la Investigación que gestionamos a través de nuestra Fundación. Conscientes de que la investigación es nuestra esperanza, en los últimos años hemos incrementado sustancialmente estas ayudas y sólo en 2018 destinaremos 100.000 euros destinados a proyectos de investigación de nuestras asociaciones.

En definitiva. Es mucho el camino que nos queda por recorrer, pero también son muchos los pasos avanzados. Hoy, el Libro Blanco sobre las Enfermedades Raras en España se configura como una obra de referencia y consulta para entender las implicaciones de estas patologías, cómo es su abordaje, las necesidades de los pacientes, los principales logros y los retos de futuro.

Características que la convierten en una obra fundamental tanto para investigadores como familias, asociaciones y la sociedad en general, todos ellos como actores directos o indirectos, del impacto de la investigación en enfermedades raras; un impacto tremendamente necesario dentro del enclave político y la realidad social que nos ocupa.

Por los 3 millones de personas que conviven con una enfermedad poco frecuente en España, por los que están a la espera de recibir un diagnóstico, por todas las asociaciones de referencia y por todo el colectivo: gracias.

Porque cada uno de nosotros por separado es un luchador capaz de conseguir lo que se proponga. Sin embargo, cuando nos unimos, nos coordinamos y cuando decidimos sumar voluntades, ahí es cuando realmente logramos una verdadera transformación social.

**Juan Carrión**

*Presidente de FEDER y su Fundación*

# LA “CARGA” DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

---

Verónica Alonso Ferreira · Manuel Posada de la Paz



**VERÓNICA ALONSO FERREIRA**

Verónica Alonso Ferreira es doctora en Biología por la Universidad Complutense de Madrid. Desde 2008 es investigadora en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III y, desde 2012, es Científico Titular. Pertenece al Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras desde 2008. Su trabajo se desarrolla en el área de la epidemiología y registro de enfermedades raras.



**MANUEL POSADA DE LA PAZ**

Manuel Posada de la Paz es doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, especialista en Medicina Interna y también en Medicina Preventiva y Salud Pública. Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Presidente de la Conferencia Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos (ICORD) y asesor independiente de Grupo de Expertos de Enfermedades Raras de la Comisión Europea y de la Plataforma de Registros de Enfermedades Raras del Centro de Investigación Conjunta de la Comisión Europea.

## 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de que cada enfermedad rara (ER) afecta a un número reducido de personas (menos de 5 casos por 10.000 habitantes), el elevado número de patologías que cumplen esta definición (5.000-8.000) hacen que se constituyan como un problema de salud pública (1,2). La definición de ER engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades, si bien se caracterizan por una alta morbilidad y mortalidad. En general, las ER no sólo reducen los años de vida, sino que también generan una menor calidad de vida de las personas afectadas y sus cuidadores. En su mayor parte son enfermedades crónicas, degenerativas, graves y discapacitantes, que afectan a la autonomía de la persona y generan una considerable carga familiar y social.

Como problema de salud pública, es necesario cuantificar y monitorizar el impacto de las ER en la salud de las poblaciones. Un aspecto importante es el efecto de estas patologías sobre la mortalidad prematura y la discapacidad, que es medido a través de la *carga de enfermedad*. Esta "carga" puede variar en diferentes partes del mundo, por lo que las políticas sanitarias necesitan de datos sólidos sobre la carga de enfermedad en un territorio concreto.

A continuación, se explica brevemente la metodología de los estudios de carga de enfermedad, para conocer cómo se valora el impacto de la mortalidad y discapacidad asociada a enfermedades específicas. Por último, se mostrarán datos concretos sobre la carga de ER en España.

## 2. CARGA DE ENFERMEDAD: CÁLCULO DE LOS AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR DISCAPACIDAD

La carga de enfermedad es un indicador de la pérdida de salud en una población producida por las consecuencias mortales y no mortales de las enfermedades. Entre otras funciones, permite la cuantificación y comparación de diferentes problemas de salud contribuyendo a la planificación de intervenciones sanitarias.

La carga de enfermedad se mide según los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), mundialmente más conocidos como DALY, por sus siglas en inglés "*disability-adjusted life year*" (3). Los AVAD resultan de la suma de los Años

Potenciales de Vida Perdidos (APVP, o YLL “years of life lost”) y los Años Vividos con Discapacidad (AVD, o YLD “years lived with disability”):

$$AVAD = APVP + AVD$$

Para tener en cuenta estas dos posibilidades en su justa medida, los AVAD obligan a asignar pesos numéricos a las diversas consecuencias no mortales de las enfermedades o lesiones.



Modificado (traducido) por los autores de este capítulo a partir de la figura original: PlanemadVector:Radio89 - This file was derived from DALY disability affected life year infographic. png: CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20278903>.

Por un lado, los APVP ilustran sobre las pérdidas que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o de fallecimientos prematuros. En otras palabras, la cifra de los años potenciales de vida pérdida a consecuencia de una causa o enfermedad determinada es la suma, en todas las personas que fallecen por esta causa, de los años que habrían vivido si se hubieran cumplido las esperanzas de vida normales. Para su cálculo se requiere de:

- datos del registro de estadística oficial de mortalidad, con información precisa del total de fallecidos de una población según causa de defunción, edad y sexo.
- esperanza de vida estandarizada para cada grupo de edad de la población.

Por otro lado, los AVD reflejan la pérdida de los años de salud plena debido a una enfermedad determinada. Esta estimación requiere conocer la incidencia por grupo de edad, la duración promedio de dicha afección en el período considerado hasta su remisión o hasta la muerte, y un ponderador de la discapacidad que ocasiona.

$$AVD = \sum N_i \times I_i \times T_i \times D_i$$

N = Población susceptible de contraer la enfermedad; I = Tasa de Incidencia anual; T = Tiempo de duración de la enfermedad en años; D = Grado de discapacidad asignado a la enfermedad (valor entre 0 = perfecta salud y 1 = muerte); i = cada grupo de edad.

Dos características sociales convierten la pérdida de años de vida por enfermedad en un estimador dependiente de la edad y el sexo de la persona: la enfermedad de un adolescente o adulto joven tiene mayor peso que la pérdida de la salud en otros grupos de edad avanzada, y la esperanza de vida es diferente en hombres y mujeres.

Los AVAD presentan la ventaja de resumir, en un único indicador, tres características epidemiológicas de una enfermedad: mortalidad, incidencia y discapacidad. Además, permiten estandarizar la información sobre mortalidad y discapacidad, aplicando "los años perdidos" como denominador común.

### 3. ESTUDIO DE LA CARGA MUNDIAL DE MORBILIDAD "GLOBAL BURDEN OF DISEASE (GBD)"

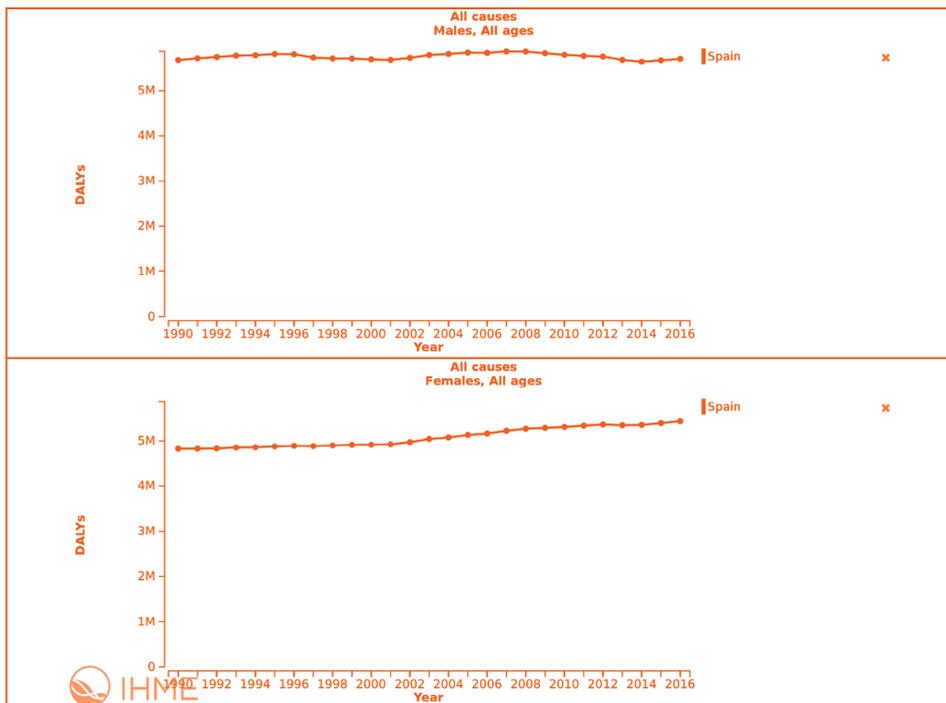
La metodología para el cálculo de la expectativa de vida con y sin discapacidad tiene su origen en los estudios de Sanders (4) y Sullivan (5). Sin embargo, no fue hasta los años noventa cuando los AVAD surgen como nuevo indicador, gracias al primer estudio de carga mundial de morbilidad de Murray y López: "*Global Burden of Disease Injuries and Risk Factors Study*" (GBD), llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en colaboración con la *Harvard School of Public Health* y el Banco Mundial (3).

Desde entonces, la carga mundial de morbilidad es evaluada periódicamente con el fin de ofrecer una imagen completa de la situación global de la salud poblacional, siendo estos estudios GBD los más completos y coherentes, con estimaciones de la mortalidad y morbilidad por edades, sexos y regiones. Desde el GBD 1990, que cuantificó más de cien enfermedades y lesiones en ocho regiones del mundo, se ha ido ampliando la cobertura y el número de enfermedades a considerar. Por ejemplo, en las últimas publicaciones sobre los datos del GBD 2016 se analizan 333 enfermedades o grupos de ellas y lesiones en 195 países y territorios (6). Además, a partir de los años 2000 se incluyó un análisis más extensivo de la mortalidad y carga de enfermedad asociada a 26 factores de riesgo globales (7).

#### 4. CARGA DE ENFERMEDAD EN ESPAÑA

Dentro del marco de los estudios GBD, es posible encontrar varios trabajos centrados en los valores obtenidos de carga para España: un análisis específico de los resultados del GBD 2010 (8), un estudio de la carga de los trastornos neurológicos, mentales y relacionados con el consumo de sustancias (9), sobre enfermedad cerebrovascular (10), o una visión de los resultados de 2008 orientada a las políticas sanitarias (11).

Además, gracias a la herramienta de gestión de los resultados del GBD es posible conocer la carga de enfermedad total para España (12) y contextualizar así los valores que se obtengan para cada ER. Por ejemplo, al considerar todas las causas (enfermedades y lesiones) en España se obtuvieron alrededor de 11 millones de años de vida ajustados por discapacidad (11.137.595,12 AVAD, con intervalo de confianza 95%: 9.637.248,11-12.733.847,45) en 2016. A continuación, se muestra la medida de la carga total en España desde 1990 a 2016 valorada según el número de AVAD (o DALY, en inglés) para varones y mujeres:



Tomado de: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) para todas las causas en España (M: millones de años).

En cuanto a los grandes grupos responsables de mayor mortalidad, años de vida perdidos y AVAD en España, las enfermedades cardiovasculares, tumores y los trastornos mentales y el uso de sustancias fueron las tres primeras causas entre 1990 y 2010 (8). Desde 2011, los AVAD de las enfermedades músculo-esqueléticas han superado a las mentales y aparecen en tercer lugar (12).

## 5. CARGA DE ENFERMEDADES RARAS

Los estudios GBD actualizan y hacen seguimiento de los AVAD, años de vida ajustados en función de la discapacidad, como una medida útil para cuantificar las "pérdidas de vida sana", ya sea por vivir con un estado de salud no óptima o por mortalidad prematura. Sin embargo, pese a que estos estudios incluyen una amplia evaluación de la carga de cientos de enfermedades y lesiones, las ER no están bien representadas (3,6). Además de no estar consideradas como grupo, sólo aparece desagregada la carga de enfermedad de unas pocas ER.

Dejando a un lado las enfermedades infecciosas denominadas olvidadas o desatendidas ("*neglected diseases*"), algunas de las ER incluidas en los estudios GBD son: enfermedades de la motoneurona, asbestosis, silicosis, anomalías congénitas como el síndrome de Turner, o tumores raros como la leucemia mieloide aguda y crónica. La estimación para la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis se establece en común, y algunas ER de la piel o del sistema nervioso forman parte de apartados inespecíficos "otras enfermedades de..." junto con enfermedades comunes. En el apartado "otras anomalías cromosómicas" se incluyen ER pero de forma completamente inespecífica. También el epígrafe de discapacidad intelectual engloba de forma indiferenciada casos de posibles ER no diagnosticadas.

Esto determina que para conocer la carga de las ER sean necesarios esfuerzos específicos orientados a cada una de ellas, ya que la mayoría no están incluidas en los estudios GBD. Como se ha mencionado anteriormente, para el cálculo de los AVAD es necesario disponer de indicadores sobre la historia natural de la enfermedad: incidencia por grupo de edad, duración promedio de la afección y aplicación del ponderador de la discapacidad que ocasiona. Es decir, se requiere de un conocimiento profundo de la epidemiología de cada ER, lo que supone una gran limitación a la hora de hacer frente a estos estudios de carga, debido a las lagunas de conocimiento especializado sobre ER y la necesidad de disponer de registros de ER que aporten datos epidemiológicos fiables para

generar estimaciones epidemiológicas representativas a nivel nacional por edad, sexo y año.

Para tener una aproximación de las publicaciones que han afrontado el reto de hacer un estudio específico de carga de ER fuera del GBD, se realizó una búsqueda de literatura científica en PubMed, la base de datos especializada en ciencias de la salud, con más de 28 millones de referencias biomédicas (13). Bajo los términos “burden” y “DALY” se obtuvieron 823 resultados (búsqueda: febrero 2018) pero, tras la revisión de todos los títulos, únicamente se identificaron como estudios de carga de ER los siguientes (sin considerar “*neglected diseases*”): sarcoidosis en EEUU (14), esclerodermia en España (15) y hemofilia en Bélgica (16) y EEUU (17).

## 6. CARGA DE ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

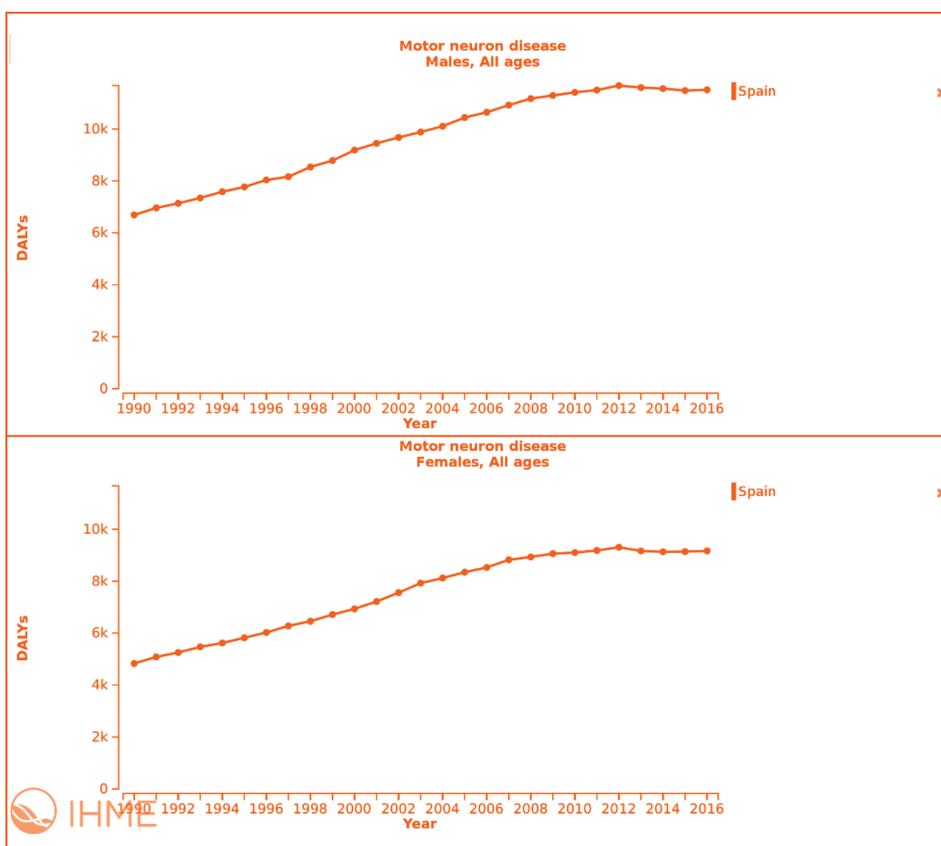
En el citado estudio sobre Esclerodermia en España (15), se calcularon un total de 1.732 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuidos a esta ER para el año 2001. La esclerodermia es un trastorno autoinmune del tejido conectivo que se caracteriza por un endurecimiento anormal de la piel y de otros órganos. La discapacidad asociada a la esclerodermia es el factor que más contribuye a la carga de esta enfermedad.

Dado que no se han encontrado otras publicaciones que analicen los AVAD de ER en España, para aportar una información más completa sobre la carga que suponen las ER en nuestro país es necesario profundizar en los resultados del GBD. A continuación, se especifican para cada una de las enfermedades o grupos de ellas que incluye el GBD, los siguientes datos obtenidos de la herramienta de gestión de los resultados del mismo (12):

- a) los años de vida ajustados por discapacidad calculados en 2016,
- b) el porcentaje que suponen sobre el total de los AVAD en España, y
- c) una figura en la que se muestra la evolución de la carga de esa enfermedad desde 1990 hasta 2016, desglosada para varones (arriba) y mujeres (debajo).

## 6.1. Enfermedades de la motoneurona

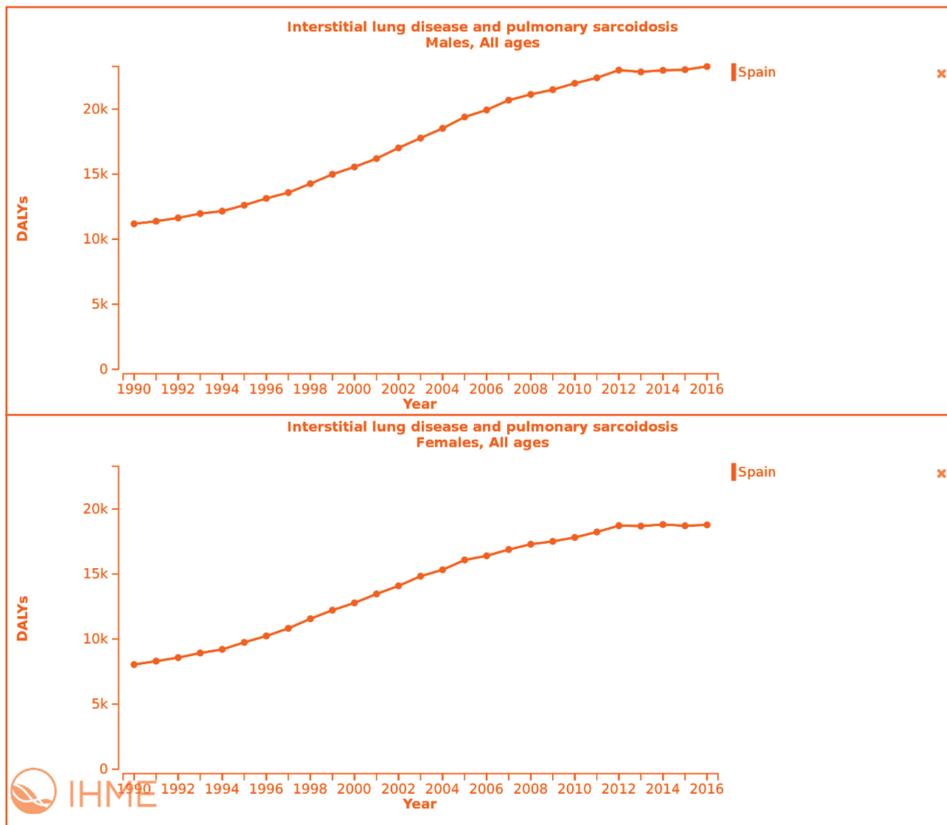
Las enfermedades que afectan a las neuronas motoras son un conjunto heterogéneo de trastornos neurológicos. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la ER más conocida de este grupo y la más prevalente. Es característica la parálisis progresiva que va extendiéndose y produciendo una discapacidad grave que desemboca en el fallecimiento, generalmente por causas respiratorias. En 2016 ocasionaron un total de 20.679,73 AVAD en España (18.811,46-22.572,40), lo que supuso el 0,19% (0,16-0,22) del total de la carga por enfermedad de ese año en nuestro país.



Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) debidos a enfermedades de la motoneurona en España (k: 1.000 años).*

## 6.2. Enfermedad pulmonar intersticial y sarcoidosis

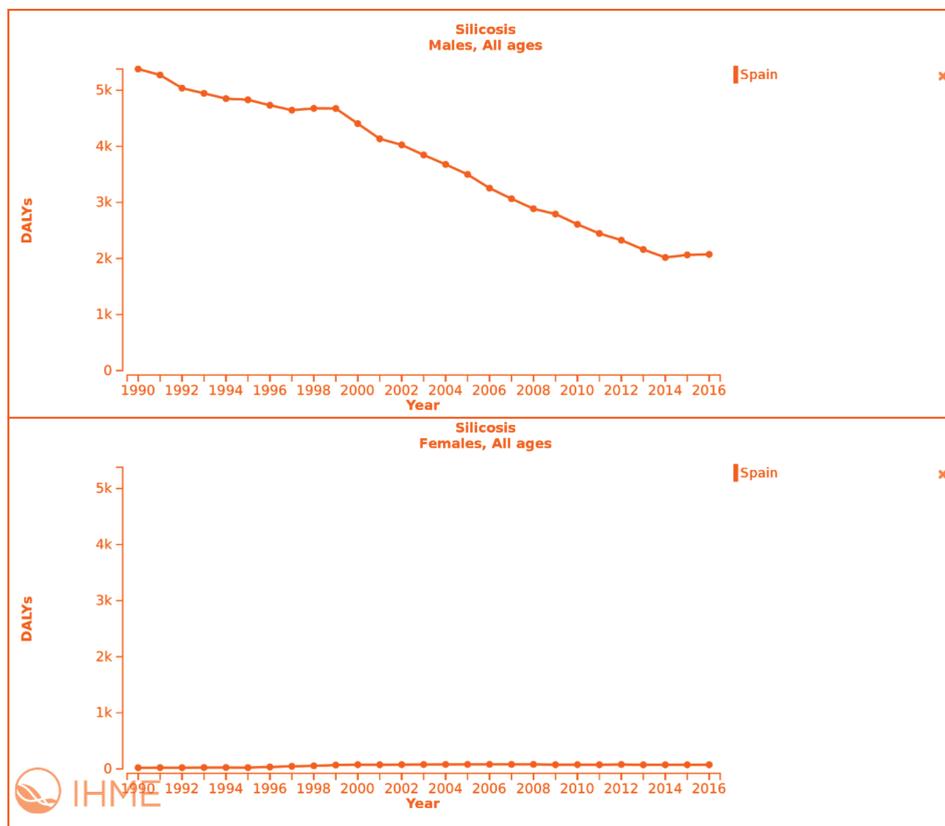
En esta categoría se incluyen trastornos respiratorios que afectan principalmente al intersticio pulmonar, como son la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis. Aunque la sarcoidosis es una ER sistémica y puede manifestarse en cualquier parte del cuerpo, la afectación de los pulmones es la predominante. Este grupo ocasionó en España un total de 42.052,47 AVAD (27.941,62-53.250,09) en 2016, lo que representó el 0,38% (0,26-0,48) del total de la carga por enfermedad de ese año en nuestro país.



Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization.* AVAD (o DALY) debidos a enfermedad pulmonar intersticial y sarcoidosis en España (k: 1.000 años).

### 6.3. Silicosis

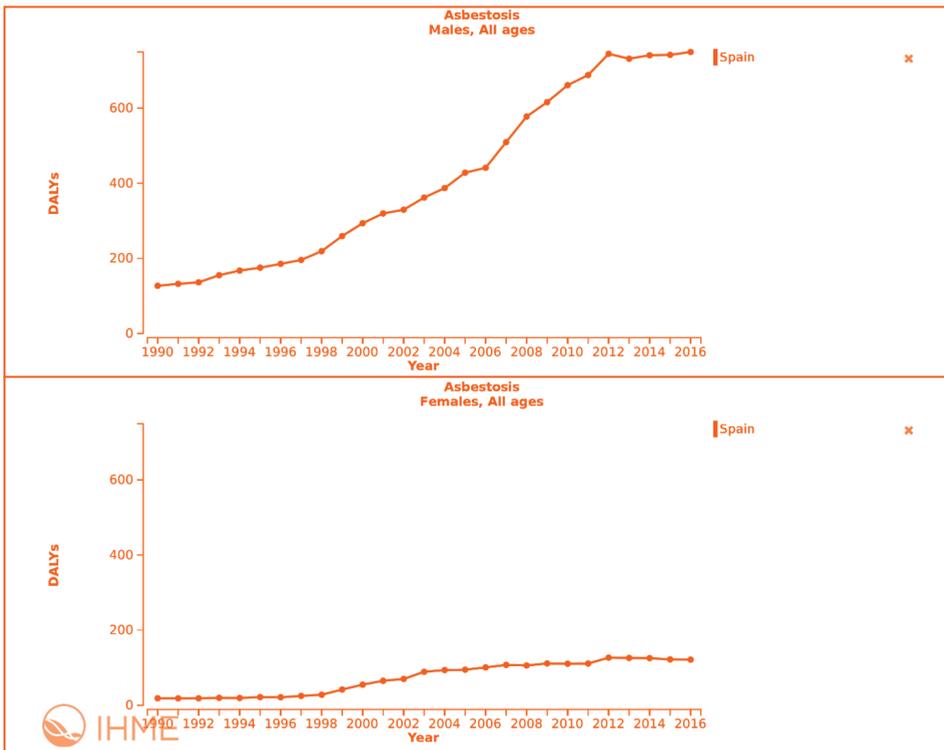
La silicosis es una enfermedad respiratoria producida por el depósito de partículas de sílice en los pulmones. Aunque ésta es una enfermedad conocida y frecuente en algunas regiones de España, no lo es en el conjunto del país y de ahí su inclusión como ER. Forma parte del grupo de las neumoconiosis. La aspiración de sílice provoca principalmente una fibrosis pulmonar irreversible y es considerada enfermedad profesional incapacitante en muchos países. En España se calcularon un total de 2.144,95 AVAD (1.720,42-2.684,63) en 2016, lo que supuso el 0,02% (0,01-0,03%) del total de la carga por enfermedad de ese año en nuestro país.



Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) debidos a silicosis en España (k: 1.000 años).*

## 6.4. Asbestosis

La asbestosis es otra neumoconiosis considerada enfermedad profesional y es también conocida como intoxicación por amianto. En esta ocasión, la causa es la inhalación de fibras de asbesto. Esta exposición a asbesto genera síntomas respiratorios que pueden aparecer muchos años después. Entre las complicaciones se incluye el mesotelioma y cáncer de pulmón. En 2016 para España se calcularon un total de 870,90 AVAD (327,66-1.179,99), lo que supuso el 0,01% (0,00-0,01%) de la carga por enfermedad de ese año en nuestro país.

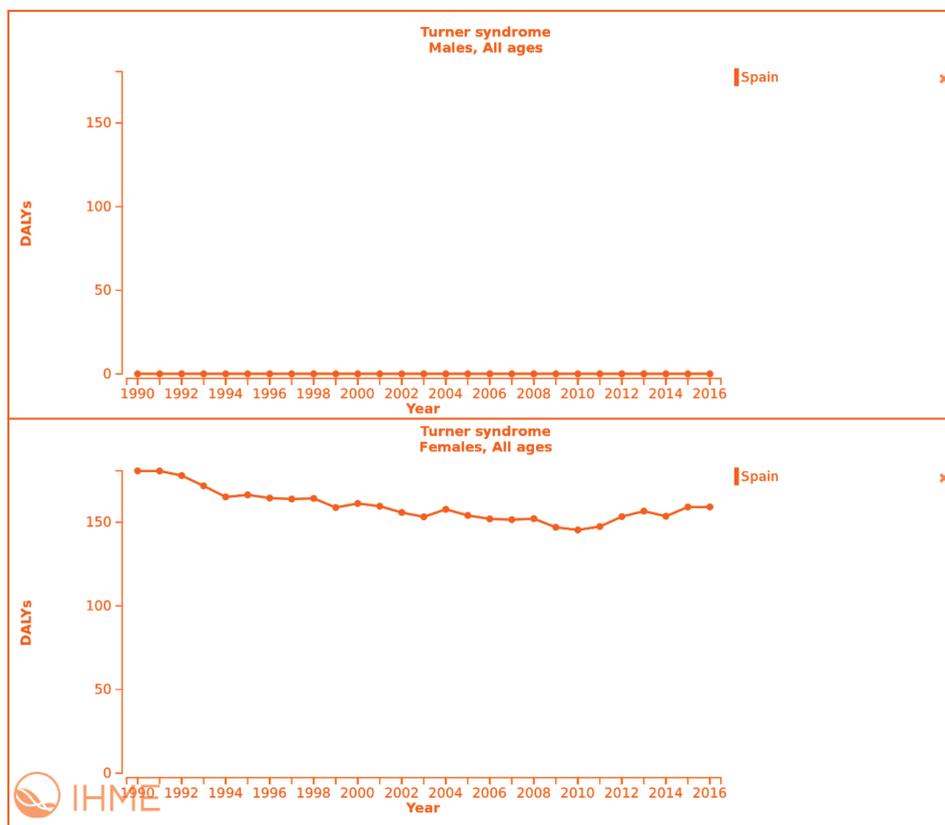


Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) debidos a asbestosis en España.*

Tanto la asbestosis como la silicosis tienen componentes ambientales ligados a exposición laboral. El efecto del ambiente es habitualmente relegado a un segundo plano en la investigación de ER, debido a la simplificación de considerarlas como enfermedades exclusivamente genéticas. Actualmente, se sabe que al menos un 25% de ellas tienen factores ambientales asociados. Este punto es clave porque la carga de enfermedad permitiría evaluar el impacto de medidas políticas orientadas a la prevención y reducción de los factores de riesgo.

## 6.5. Síndrome de Turner

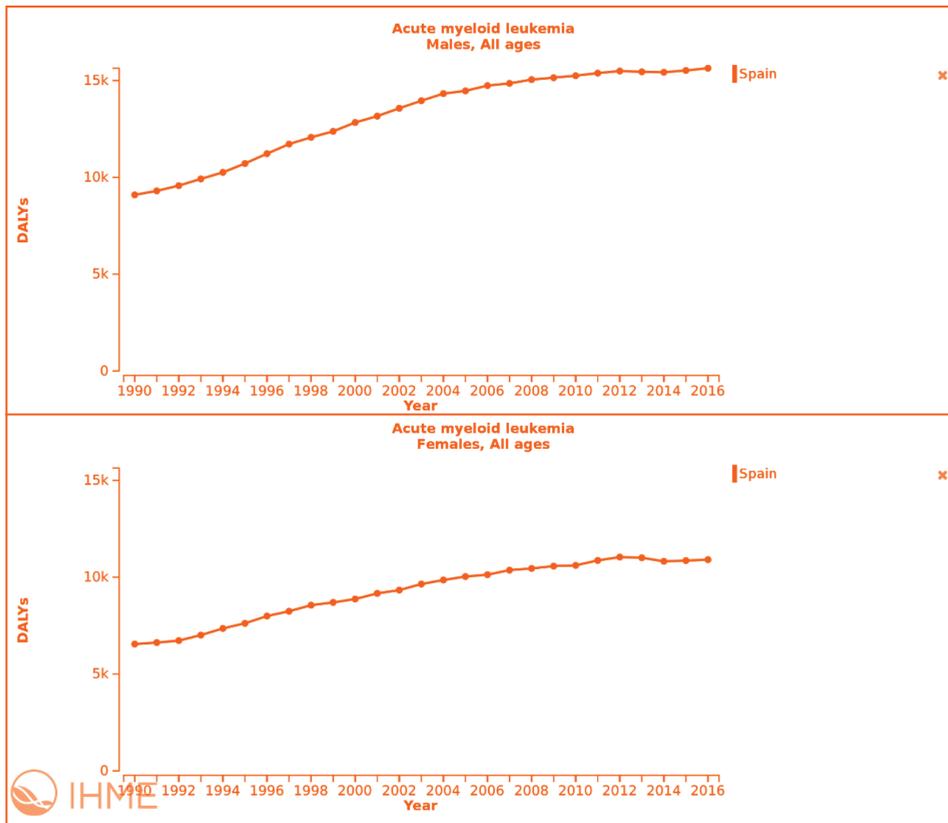
El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico que sólo se presenta en mujeres, ya que se debe a la falta total o parcial del segundo cromosoma sexual (uno de los cromosomas X de niñas), de forma homogénea o en mosaico. Este síndrome presenta estatura baja e insuficiencia ovárica, además de manifestaciones clínicas heterogéneas. En los casos con malformaciones o si se realiza amniocentesis, cordocentesis o biopsia corial, el diagnóstico puede ser prenatal. El pronóstico suele depender de la presencia de cardiopatías, obesidad, hipertensión arterial u osteoporosis. En 2016 para España se calcularon un total de 159,16 AVAD (74,29-274,82), un porcentaje ínfimo de la carga por enfermedad de ese año en nuestro país (<0,01%), como era de esperar al tratarse de una enfermedad de muy baja prevalencia y con una morbilidad global baja.



Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) debidos a síndrome de Turner en España.*

## 6.6. Leucemia mieloide aguda

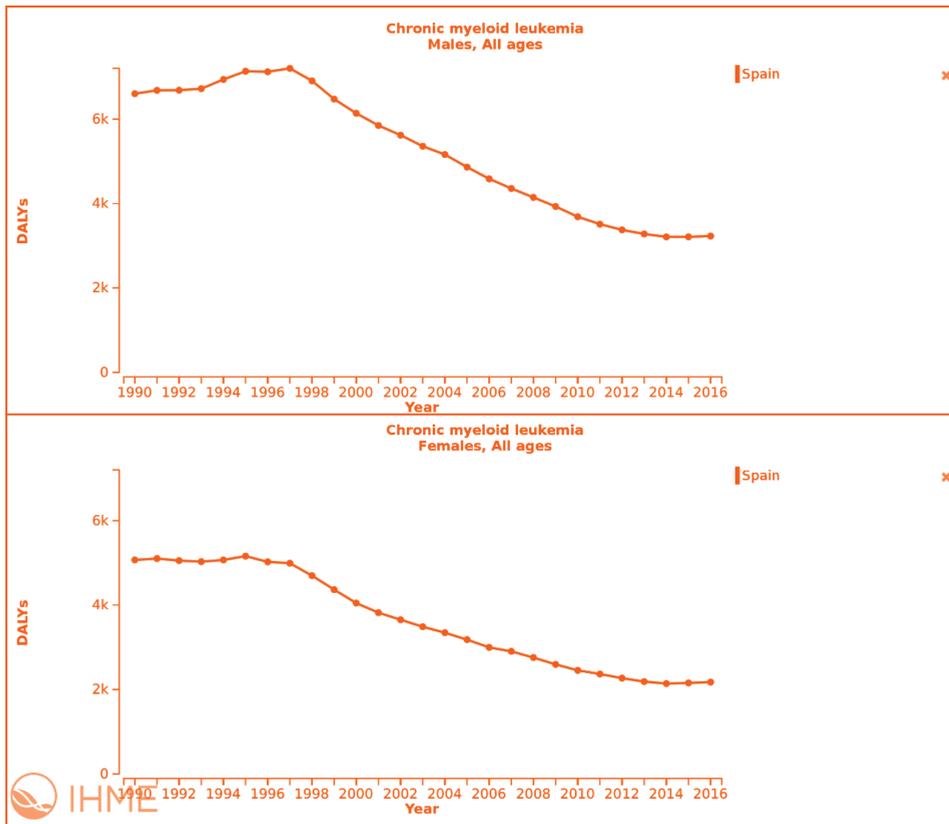
La leucemia mieloide aguda o leucemia no linfocítica aguda es un cáncer raro que se inicia en la médula ósea, impidiendo que las células maduren normalmente, y en la mayoría de los casos pasa a la sangre. El término “aguda” hace referencia a que esta leucemia puede progresar rápidamente y, si no se trata, probablemente sea fatal en pocos meses. Para 2016 en nuestro país se calcularon un total de 26.542,59 AVAD (22.077,41-29.314,50) debidos a leucemia mieloide aguda. Esta ER supone el 0,24% (0,20-0,28%) de la carga por enfermedad de ese año en España.



Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) debidos a leucemia mieloide aguda en España (k: 1.000 años).*

## 6.7. Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica es otro cáncer raro caracterizado por una leucemia no linfocítica. En este caso las células pueden madurar parcialmente y las personas afectadas pueden ser asintomáticas mucho tiempo. Sin embargo, las leucemias crónicas son generalmente más difíciles de curar que las leucemias agudas. Se calcularon un total de 5.402,48 AVAD (4.783,51-6.132,62) debidos a esta ER en España para 2016, lo que supuso el 0,05% (0,04-0,06) de la carga por enfermedad de ese año en nuestro país.



Tomado de: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. AVAD (o DALY) debidos a leucemia mieloide crónica en España (k: 1.000 años).*

Por último, en esta tabla se resume la carga de las ER descritas en este capítulo y se añade, como ejemplo, la carga de otras enfermedades frecuentes. En todas ellas se muestran los AVAD correspondientes al año 2016 y el porcentaje que suponen del total de carga por enfermedad en España:

	Enfermedades raras			Enfermedades frecuentes		
		AVAD	%		AVAD	%
Neurológicas	Motoneurona	20.679,73	0,19	Parkinson	54.174,58	0,49
Respiratorias	Enfermedad pulmonar intersticial y sarcoidosis	42.052,47	0,38	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	304.174,85	2,75
	Silicosis	2.144,95	0,02			
	Asbestosis	870,90	0,01			
Cromosómicas	Síndrome de Turner	159,16	< 0,01	Síndrome de Down	11.405,11	0,10
Tumores	Leucemia mieloide aguda	26.542,59	0,24	Leucemia linfoide aguda	9.679,43	0,09
	Leucemia mieloide crónica	5.402,48	0,05	Leucemia linfoide crónica	11.651,53	0,11
				Leucemias (total)	78.049,96	0,70

## 7. PUNTOS CLAVE

La carga de enfermedad es un indicador de la pérdida de salud en una población que se mide a través de los AVAD, años de vida ajustados por discapacidad (DALY en inglés). Este indicador presenta utilidad para la cuantificación y comparación de diferentes enfermedades. La carga de enfermedad tiene aplicación en la planificación de recursos sanitarios y en la medición de la efectividad de medidas de intervención sobre poblaciones determinadas. También ha sido propuesto como indicador para priorizar las inversiones en investigación, aunque sin mucha aceptación de parte de las agencias de financiación.

Las enfermedades raras se caracterizan por problemas de salud considerados en las medidas de carga de enfermedad, como es la mayor morbi-mortalidad y discapacidad asociada en la mayoría de ellas. Sin embargo, son pocos los estudios que ofrecen información acerca de los AVAD debidos a ER. Entre las dificultades principales para llevar a cabo estudios de carga de ER figura la falta

de conocimiento de los estimadores epidemiológicos clásicos como la incidencia y la mortalidad: se requieren datos específicos de cada patología y representativos por grupo de edad, sexo y población.

En este capítulo se ha presentado la carga, medida según AVAD, que suponen algunas ER en España. En el futuro se pretende contar con un mayor número de ER de las que se disponga de esta información, dada su gran importancia en el marco de la salud pública.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges. Bruselas, 11 nov 2008.
2. Montserrat A, Waligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Public Health Genomics* 2013; 16.6:268-77.
3. GBD 1990: The global burden of disease. Murray CJL and Lopez AD (Eds). 1996. Cambridge, MA. Harvard School of Public Health en nombre de la Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).
4. Sanders BS. Measuring Community Health Levels. *Am J Public Health* 1964; 54:1063-70.
5. Sullivan DF. A single Index of Mortality and Morbidity. HSMHA Health Report, U.S. Government Printing Office, Washington. 1971.
6. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017; 390:1260-344.
7. Global Health Risks. Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization. 2009.
8. Haro JM, Tyrovolas S, Garin N, Diaz-Torne C, Carmona L, Sanchez-Riera L, Perez-Ruiz F, Murray CJ. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. *BMC Med* 2014; 12:236.
9. Lara E, Garin N, Ferrari AJ, Tyrovolas S, Olaya B, Sánchez-Riera L, Whiteford HA, Haro JM. La carga de la enfermedad en España 2010: trastornos neurológicos, mentales y re: trastornos neurológicos, mentales y relacionados con el consumo de sustancias. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015; 8:207-17.

10. Catalá-López F, Fernández de Larrea-Baz N, Morant-Ginestar C, Álvarez-Martín E, Díaz-Guzmán J, Gènova-Maleras R. The national burden of cerebrovascular diseases in Spain: a population-based study using disability-adjusted life years. *Med Clin (Barc)*. 2015; 144:353-9.
11. Gènova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Fernández de Larrea-Baz N, Catalá-López F. Measuring the burden of disease and injury in Spain using disability-adjusted life years: an updated and policy-oriented overview. *Public Health*. 2012; 126:1024-31.
12. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2016. Available from [http:// vizhub.healthdata.org/gbd-compare](http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare) (ultimo acceso: Feb 2018).
13. PubMed. US National Library of Medicine, National Institutes of Health <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
14. Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, Culver DA, Koth LL. Disease Burden and Variability in Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14:S421-8.
15. Villaverde-Hueso A, Sánchez-Valle E, Alvarez E, Morant C, Carreira PE, Martín-Arribas MC, Gènova R, Ramírez-González A, de la Paz MP. Estimating the burden of scleroderma disease in Spain. *J Rheumatol*. 2007; 34:2236-42.
16. Henrard S, Devleeschauwer B, Beutels P, Callens M, De Smet F, Hermans C, Speybroeck N. The health and economic burden of haemophilia in Belgium: a rare, expensive and challenging disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:39.
17. Siddiqi AE, Ebrahim SH, Soucie JM, Parker CS, Atrash HK. Burden of disease resulting from hemophilia in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010; 38:S482-8.

# ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA: ASPECTOS REGULATORIOS

---

César Hernández García



**CÉSAR HERNÁNDEZ GARCÍA**

Licenciado en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid (1987). Doctor en Medicina por la misma Universidad (1996). Médico especialista en Reumatología en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (1988-1991). Actividad laboral en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid realizando labores de asistencia, docencia e investigación en el área de reumatología. Durante tres años (2002-2005), Subdirector Médico en este Centro. Desde 2009, Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## 1. INTRODUCCIÓN

Se acepta de forma general que el incentivo comercial no es suficiente para que la industria farmacéutica desarrolle medicamentos destinados para la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras. De hecho, esta asunción es la base del Reglamento Europeo de Medicamentos Huérfanos (1) del año 2000. Parece fuera de duda que este reglamento ha cumplido, al menos en parte, sus objetivos. Casi 20 años después, el objetivo del Consorcio Internacional para la Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC) de disponer de 200 medicamentos huérfanos autorizados está cerca de ser cumplido (2) y el énfasis está ahora en alcanzar los 1.000 nuevos tratamientos para final de 2027 (3), un crecimiento casi exponencial.

Sin embargo, parece también fuera de duda que la regulación de medicamentos huérfanos ha tenido algunas externalidades no tan positivas sobre las que es necesario reflexionar. En este capítulo se discuten los incentivos regulatorios para el desarrollo de medicamentos huérfanos, el impacto de estos incentivos sobre la investigación y el acceso a estos medicamentos, y algunos instrumentos regulatorios actuales y futuros que podrían modular la disponibilidad de este tipo de medicamentos.

## 2. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

El objetivo principal, único probablemente, de la regulación de medicamentos huérfanos fue favorecer la investigación de medicamentos para enfermedades raras. El consiguiente incremento del conocimiento debería traer consigo un mayor número de medicamentos accesibles para estas enfermedades. La forma en la que se materializa esta promoción es la aplicación de incentivos que consigan hacer más atractivo el desarrollo revirtiendo la falta de interés comercial primario. Comentaremos, por un lado, los incentivos y, por otro, los mecanismos por los que se alcanzan dichos incentivos.

## 2.1. Incentivos para el desarrollo de medicamentos huérfanos

La ausencia de interés comercial se suple financiando la investigación y ofreciendo ventajas reguladoras para incentivar su desarrollo. Aunque no de forma explícita, un tercer incentivo ha sido también la aceptación inicial de que el precio, una vez en el mercado, debería permitir el retorno de la inversión (4). Como se presume que el coste de la investigación es alto y que el número de pacientes candidatos al tratamiento es escaso, la ecuación se ha resuelto casi invariablemente con los precios más altos jamás alcanzados por ningún otro medicamento.

En general, los promotores que desarrollan medicamentos huérfanos se benefician de la financiación de la Unión Europea (UE) o de los Estados miembros porque el apoyo a la investigación en enfermedades raras se ha convertido en una de las líneas prioritarias a financiar en materia de salud. A ello se podría añadir que, en paralelo con el auge del asociacionismo de pacientes, se ha puesto también en manos de este tipo de investigación una substancial cantidad de dinero proveniente de fuentes de financiación no públicas o del mecenazgo privado (5). Este dinero no ha ido solo a financiar proyectos públicos, proyectos académicos o iniciativas público-privadas sino también una parte de la investigación de compañías farmacéuticas que no siempre responden al perfil clásico de una “*big pharma*”. La existencia de estos fondos pone de manifiesto la importancia de la posición que ocupan los pacientes en todos estos aspectos pero también la relevancia de la existencia de mecanismos que permitan traducir esta inversión en valor para los mismos pacientes.

Desde un punto de vista regulatorio, toda esta investigación se beneficia de asesoría científica y ayuda al desarrollo de protocolos clínicos de forma gratuita para el promotor, lo que contribuye a maximizar las posibilidades de que el medicamento acabe en el mercado. Además, los medicamentos huérfanos se benefician de una reducción de tasas que son aplicables a todo tipo de actividades regulatorias como la autorización de comercialización y variaciones de la misma, inspecciones, etcétera. Existen tasas adicionalmente reducidas para pequeñas y medianas empresas (PYMES) que, aunque no exclusivamente, sí son con frecuencia quienes más medicamentos huérfanos desarrollan, sobre todo, en sus primeras etapas.

Sin embargo, de todos los incentivos no ligados directamente al precio, la exclusividad de mercado es sin duda el más potente de cara al desarrollo de medicamentos huérfanos. La exclusividad de mercado supone un periodo de 10

años en los que ningún otro medicamento –aun con un desarrollo propio– puede ser comercializado en la UE para la misma indicación tras la autorización de comercialización del primero. Siendo el incentivo más potente, es también el que más se presta a situaciones en las que se pueden aprovechar las zonas grises de la regulación en un sentido no previsto inicialmente. De hecho, la Comisión Europea va a publicar una modificación del Reglamento (CE) nº 847/2000 en lo relativo a la definición del concepto de «medicamento similar» para actualizarlo a la luz de los nuevos conocimientos científicos y técnicos y de la experiencia adquirida en la designación y regulación de los medicamentos huérfanos. Esta modificación aclara también el concepto de «características principales de la estructura molecular» y, en concreto, cuándo puede considerarse que un cambio en las mismas modificaría de forma significativa las características funcionales del principio activo y, por lo tanto, haría que no fuera considerado similar a un primero. Esto tiene implicaciones importantes a la hora de alcanzar este incentivo de la exclusividad de mercado.

Hay otros aspectos relacionados con la exclusividad de mercado que generan a veces cierta distorsión. Por ejemplo, el hecho de que la exclusividad se consiga para la primera autorización de un medicamento huérfano en una indicación específica hace que, de facto, la única consideración que se tiene en cuenta sea el tiempo (1,6). En otras palabras, si dos medicamentos que se desarrollan en paralelo para una misma indicación huérfana, sin que ninguno de ellos demuestre ser superior al otro, llegan a la autorización con un decalaje de semanas o meses, la exclusividad de mercado se otorgaría a la primera autorización, aun en el caso de que la segunda fuera tan buena como la primera. En estas circunstancias, el acceso se ve más comprometido que si ambas moléculas pudieran llegar al mercado.

Otros obstáculos potenciales son el solapamiento de los 10 años de protección de datos que se aplican a todos los medicamentos de acuerdo a la Directiva 2001/83/CE que regula la autorización de medicamentos en la UE y los 10 años de exclusividad de mercado de la regulación de medicamentos huérfanos que podrían extender la protección a 20 años, la reconversión de viejos productos en nuevos medicamentos huérfanos (con lo que se elimina una alternativa disponible para reconvertirla en un medicamento sujeto a exclusividad) o, por ejemplo, los medicamentos huérfanos que obtienen la protección de mercado pero no tienen ventajas significativas frente a una formulación magistral o un tratamiento no farmacológico que forma parte de la práctica clínica habitual. Todas estas zonas grises (o no necesariamente grises) de la regulación pueden convertirse, de hecho, en un obstáculo en el acceso a los medicamentos huérfanos.

## 2.2. Cómo alcanzar los incentivos

Para poder optar a los incentivos, los medicamentos deben ser previamente designados como medicamentos huérfanos por la Comisión Europea tras la opinión positiva del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA (*European Medicines Agency*). Es un procedimiento exento de tasas y puede solicitarse en cualquier momento del desarrollo del medicamento. El solicitante de la designación como medicamento huérfano puede ser una compañía o una persona física establecida en el espacio económico europeo. Para la designación como medicamento huérfano se tiene en cuenta el criterio de frecuencia de la enfermedad (que en la UE está fijado en menos de 5 pacientes por cada 10.000 habitantes), la gravedad de la enfermedad, la existencia de una necesidad médica no cubierta, la posibilidad de retorno económico y el potencial beneficio significativo sobre las alternativas existentes cuando las hay.

Este “*significant benefit*” se define como una ventaja clínicamente relevante o una contribución importante al cuidado del paciente en comparación con las alternativas e, inicialmente, se basa en asunciones o plausibilidades (7). Entre los aspectos que, a priori, podrían considerarse un beneficio significativo podrían estar: un nuevo mecanismo de acción que pudiera asociarse con mayor eficacia, abriera la posibilidad a tratamientos combinados o, simplemente, constituyera una alternativa terapéutica; una vía de administración más cómoda que contribuyera de manera importante al cuidado del paciente, o una mayor seguridad.

La designación como medicamento huérfano abre la puerta a la primera tanda de incentivos. Sin embargo, para obtener una autorización de comercialización, el hecho de estar designado o no como medicamento huérfano no tiene relevancia ya que las decisiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA sobre la relación beneficio/riesgo se toman con independencia de esta condición. En este sentido, el CHMP actúa como lo hace con el resto de medicamentos sin tener un dintel diferente para la autorización más allá de las consideraciones que sea preciso tener en cuenta en función de la rareza de la enfermedad. Pero no es más fácil obtener una autorización para un medicamento huérfano que para un medicamento no huérfano.

Eso sí, para mantener los incentivos y beneficiarse de la exclusividad de mercado, una vez que cuentan con una opinión positiva por parte del CHMP, los medicamentos huérfanos vuelven al COMP para revalidar –a fecha de autorización– que

siguen manteniendo el “*significant benefit*”, es decir, que en comparación con las alternativas disponibles, sigue existiendo una ventaja clínicamente relevante o una contribución importante al cuidado del paciente. En definitiva, este concepto de utilidad terapéutica comparada, valor terapéutico añadido o efectividad relativa debe confirmarse en la autorización más allá de la plausibilidad inicial en la designación como huérfano.

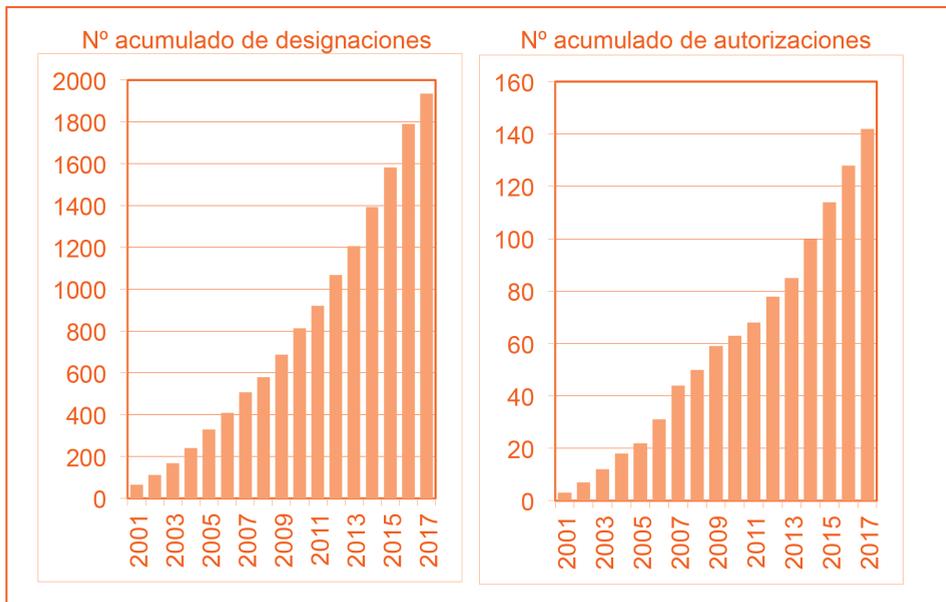
Hay que decir que la orientación del beneficio significativo, que ha funcionado bien para desarrollar el producto, incluso para su autorización, fracasa sin embargo en las etapas posteriores de precio/financiación. Mientras que cualquier beneficio sobre cero puede ser considerado significativo cuando se trata de promover la investigación de una enfermedad rara, esta significación puede ser más cuestionable en fases posteriores cuando se trata, por ejemplo, de determinar el valor añadido del medicamento frente a otras alternativas para fijar el precio o la financiación. Hay que tener claro que el beneficio significativo tiene una consideración distinta en cada momento y que, de cara a establecer el valor del medicamento huérfano para el acceso, son necesarias mediciones de la magnitud del efecto de forma tan objetiva como sea posible. Igualmente, aunque tener un diferente mecanismo de acción es un aspecto que debe ser incentivado, debe estar también claro que ello no siempre significa una diferencia clínica significativa sobre otros tratamientos empleados en la práctica clínica habitual. Es importante, de nuevo, separar los incentivos de la investigación (la búsqueda de diferentes mecanismos de acción que debe ser promovida) frente a los incentivos ligados al valor final del producto (que pueden existir o no).

Finalmente, en el caso especialmente de enfermedades ultra raras (aunque no legalmente establecido, se acepta que serían enfermedades con prevalencias por debajo de 1/50.000), debería tratar de evitarse la competición entre diferentes promotores y, por el contrario, promover la colaboración. Reconociendo que hay múltiples dificultades alrededor de esta idea, en el caso de enfermedades ultra raras debería generarse una agenda común de investigación liderada por instituciones públicas y en la que el COMP podría jugar un papel más activo. En estos casos, en que varios medicamentos pueden “competir” por una población de enfermos extremadamente limitada se corre un riesgo alto de fracasar o de poder otorgar los incentivos en aquella alternativa que no sea la mejor. En estos casos, quizá el proceso debería empezar antes dando solo la designación de medicamento huérfano a aquellas alternativas más plausibles o clasificando la designación de acuerdo con la plausibilidad de las opciones. Se trata de una opción difícil que requeriría la reevaluación sistemática de todas las opciones cada

vez que se presenta una nueva pero que podría ayudar a evitar la competición en el reclutamiento de pacientes para enfermedades ultra raras.

### 3. EL IMPACTO DE LOS INCENTIVOS SOBRE EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Si medimos el impacto de la regulación de medicamentos huérfanos en términos de número de designaciones o número de autorizaciones, hay pocas dudas sobre que el Reglamento europeo ha tenido un efecto positivo sobre la investigación de medicamentos para enfermedades raras (8). Los números reflejan un incremento anual en las designaciones de medicamentos huérfanos y en la autorización de un número creciente, aunque todavía aún limitado en comparación con el numero de designaciones, de medicamentos huérfanos (figura 1).



**Figura 1.** Izquierda: Número acumulado de designaciones de medicamentos huérfanos en el periodo 2001-2017. Derecha: Número acumulado de medicamentos huérfanos autorizados por la Comisión Europea en el periodo 2001-2017.

Según datos del COMP (9), el número de designaciones como medicamento huérfano por parte de la Comisión Europea a finales de 2017 era de 1.952 (sobre más de 2.900 solicitudes recibidas). Poco más del 40% de las designaciones de medicamentos huérfanos corresponden a PYMES. Las designaciones correspon-

den en más de un 30% a medicamentos del grupo L (agentes antineoplásicos) y en un 12-13% a los grupos A (tracto alimentario y metabolismo) y M-N (musculo-esquelético y sistema nervioso). Un 13% de las designaciones corresponden a indicaciones solo para niños, un 33% a indicaciones solo para adultos y el resto a indicaciones tanto para niños como para adultos. En cuanto a la prevalencia, dos quintas partes de las designaciones de medicamento huérfanos lo son para enfermedades con prevalencias por debajo de 1/10.000 habitantes.

En referencia al número de medicamentos huérfanos autorizados, hasta final de 2017 se habían autorizado un total de 142 medicamentos huérfanos y 20 extensiones de indicación, también huérfanas, de medicamentos ya autorizados. A estas cifras habría que sumar 5 opiniones positivas del CHMP que estaban pendientes a esa fecha de autorización por parte de la Comisión Europea y 28 solicitudes de autorización y 8 extensiones de indicación en estudio por parte del CHMP. Teniendo en cuenta que la tasa de autorización de medicamentos huérfanos está en torno al 63% de lo que se presenta, ello querría decir que podríamos estar a unos treinta productos para alcanzar el objetivo mencionado previamente de los 200 medicamentos huérfanos autorizados en 2020. Sin embargo, hay que decir que los medicamentos huérfanos no mantienen su condición eternamente y que, debido a la finalización del periodo de exclusividad de mercado, 36 autorizaciones y una extensión de indicación han perdido ya esta condición. Por otro lado, otros nueve medicamentos (y seis extensiones de indicación) han salido del registro de medicamentos huérfanos de la UE a solicitud del titular de la autorización, y cinco han visto revocada la autorización a solicitud del titular (dos de ellos habían perdido también el estatus de medicamentos huérfanos).

Los medicamentos autorizados corresponden en un 42% a medicamentos del grupo L, en un 19% al grupo A, y en un 8% a los grupos M-N. Es decir, en comparación con las designaciones, hay proporcionalmente un mayor número de medicamentos autorizados en los grupos L y A. En cuanto a la prevalencia, el 50% de los medicamentos huérfanos autorizados lo son para enfermedades con prevalencias por debajo de 1/10.000 habitantes.

#### **4. EL DESAFÍO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS**

El volumen de nuevas solicitudes de medicamentos huérfanos representa un desafío para los reguladores sobre todo por la escasez de datos sobre las en-

fermedades raras. Ello ha desencadenado una reflexión y un amplio debate, tanto en Estados Unidos como en la UE, sobre cómo conjugar este creciente interés por las enfermedades raras y el desarrollo de medicamentos huérfanos. En la UE, la Comisión Europea ha puesto en marcha un amplio estudio sobre el funcionamiento de los incentivos en la legislación de medicamentos pediátricos y medicamentos huérfanos (10). Los resultados de este estudio no se esperan para antes de 2020 y no se sabe, lógicamente, en qué medida desencadenarán o no una nueva legislación al respecto. Sin embargo, sí podemos anticipar aquí algunos aspectos que formarán parte de esta discusión.

Desde un punto de vista metodológico, el sistema está preparado para hacer frente a los desafíos que supone buscar nuevas formas para generar evidencia en enfermedades raras. Los nuevos modelos de ensayos clínicos (notablemente, *basket trials* y *umbrella trials*) (11) o nuevos métodos de análisis como la metodología bayesiana van a permitir ir afinando formas más eficientes de generar evidencia. Sin embargo, y aun cuando esa evidencia vaya siendo generada, el problema se anticipa en la interfaz con el acceso a los medicamentos por cuanto será difícil de acompañar en el tiempo la demanda de una evidencia completa con la demanda de un acceso precoz (12). De hecho, al mismo tiempo que en los números se plasma el efecto positivo de la regulación de medicamentos huérfanos, el sistema ha experimentado una tensión importante en el acceso a dichos medicamentos (13-16). La falta de integración que se ha producido en el proceso que abarca desde el desarrollo al acceso pasando por la autorización es quizá el principal motivo, desde mi punto de vista, del desencuentro entre disponibilidad (entendida como autorización) y acceso a los medicamentos huérfanos. Pero una parte de los problemas están en la propia regulación de medicamentos huérfanos y el uso que se ha hecho de ella (12,17). Por ejemplo, no siempre está claro para todos los diferentes actores lo que es y lo que no es una designación como medicamento huérfano, de modo que no es infrecuente que sea presentada al público general como una autorización en una indicación determinada, lo cual contribuye a crear falsas expectativas en un momento en el que el desarrollo clínico puede no haber comenzado aún. Del mismo modo, la autorización de un medicamento huérfano, incluso bajo una autorización condicionada o en circunstancias excepcionales de las que hablaremos más adelante, es presentada a menudo como un paso definitivo en la cura de una enfermedad, más que como una oportunidad de avanzar en el hallazgo de un tratamiento mejor. La falta de encaje entre unas expectativas no del todo justificadas y la realidad del producto terminan jugando en contra del propio concepto de enfermedad rara y de medicamento huérfano.

Un segundo problema es la adecuación de los incentivos que ya se han comentado en el punto 2.1. Es interesante hacer notar que el incentivo de un precio alto independiente a cualquier otra consideración no está contemplado en la legislación pero es, de alguna manera, una consecuencia casi directa de la misma. Se cuestiona si la legislación actual ha abierto la puerta a la posibilidad de obtener una misma recompensa muchas veces a lo largo del ciclo de vida de un medicamento huérfano (18,19). En este sentido es muy importante evitar la duplicación o el solapamiento de los incentivos y definir qué incentivos están ligados a la investigación y desarrollo, cuáles a la autorización de comercialización y cuáles al valor clínico del medicamento. La designación como huérfano exime de tasas reguladoras, proporciona asesoría gratuita y acceso directo al procedimiento centralizado. Todos los productos designados como huérfanos se benefician de estos incentivos con independencia de que sean finalmente autorizados o no. Está claro que la legislación recompensa y promueve el mero desarrollo de medicamentos huérfanos, no necesariamente su valor.

Esta disociación ocasional entre la promoción del desarrollo de medicamentos huérfanos y su valor obligaría a identificar otras vías adicionales que promuevan la investigación y que no estén ligados a su resultado final (ya sea éste una mera autorización o un valor terapéutico añadido frente a una alternativa). Es decir, que se prime la investigación en enfermedades raras sin que ello esté ligado necesariamente a la obtención de un producto “de éxito”. Hay que resaltar aquí el papel que juega la academia y otros pequeños sectores no industriales en el descubrimiento de nuevas moléculas, en contraposición a su traslación clínica en manos de la industria. Mientras que menos del 25% de las nuevas moléculas están en manos de compañías farmacéuticas medianas y grandes en el origen, más del 75% son comercializados finalmente por este tipo de compañías (20). Por el contrario, más del 75% de las moléculas nuevas tienen su origen en pequeñas y medianas empresas, la academia, organismos públicos o partenariado publico/privado o privado/privado mientras que sólo un 22% acaban siendo comercializadas por pequeñas y medianas empresas (ninguna por otro tipo de organismo).

Este hecho tiene varias consecuencias. En primer lugar, es necesario que la academia cuente con la voluntad y el asesoramiento preciso como para que sus desarrollos iniciales, a menudo financiados con fondos públicos o los propios pacientes, tengan una orientación que permita avanzar en un camino regulatorio no siempre fácil. Por otro, la distribución de los incentivos en las enfermedades raras y, sobre todo, la posibilidad de una recompensa en precio hacen que muchas compañías pequeñas lleguen al final del proceso de autorización con un único

producto en su portfolio. La necesidad de exagerar el valor del medicamento en este caso es aún mayor que en el caso de compañías con portfolios más amplios. La ausencia de una información compartida sobre el valor real del medicamento exacerba la tensión en el acceso. Todo ello debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar instrumentos reguladores y de acceso que permitan esta transición sin exacerbar el riesgo de fracaso regulador, sin duplicar los incentivos para el desarrollo de productos y sin poner en cuestión la sostenibilidad de los sistemas de salud.

## 5. INSTRUMENTOS PARA EL ACCESO A MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Una primera reflexión es que la desintegración y fragmentación del proceso de acceso a los nuevos medicamentos con evaluaciones a veces redundantes de los mismos datos ha agudizado seguramente los problemas estructurales tensionando además en exceso el sistema. Aunque este problema no es específico de los medicamentos huérfanos, sí se hace muy evidente para éstos, por lo que parece oportuno discutirlo en relación a los mismos.

En los últimos años se han puesto en práctica diferentes instrumentos reguladores que han pretendido facilitar el acceso a los medicamentos. Ninguno de ellos, por si mismo, ha sido capaz de mejorar el acceso en general y el acceso a los medicamentos huérfanos en particular. De hecho, en el momento de escribir estas líneas hay encima de la mesa una propuesta de la Comisión Europea para una nueva regulación del mundo HTA (*Health Technology Assessment Agencies*) (21) y el mencionado estudio general del funcionamiento de los incentivos en el mundo farmacéutico que incluye un estudio en profundidad de cómo ha funcionado la legislación de medicamentos huérfanos (10). Ambas serán sin duda objeto de amplio debate en un horizonte estimado de los próximos dos años. Mientras tanto, discutiremos a continuación algunos de los instrumentos reguladores para el acceso más allá de la propia autorización de comercialización.

La legislación de medicamentos ofrece, aun sin cambios en el futuro, flexibilidades para facilitar el desarrollo y acceso a los medicamentos, no solo huérfanos pero también huérfanos, porque tratan de dar soluciones a algunos de los problemas que existen para el desarrollo de este tipo de medicamentos. Hablamos de conceptos como la autorización condicional y en circunstancias excepcionales, la evaluación acelerada y otros más actuales y controvertidos como los esquemas de desarrollo adaptativo, las asesorías en paralelo o el PRIME.

La visión de los diferentes agentes del sistema sobre todos estos instrumentos es muy variable. Mientras algunos ven en estas herramientas un coladero para la autorización de cualquier medicamento con independencia de cualquier otro criterio (22,23), otros creen que –específicamente en el caso de determinado tipo de enfermedades ultra raras– cualquier otro desarrollo abocaría a la imposibilidad de autorizar determinado tipo de medicamento (24).

### 5.1. Autorización condicional y autorización en circunstancias excepcionales

Ambos tipos de autorización se encuentran en la legislación actual y se utilizan para autorizar medicamentos precozmente con menos datos de los que habitualmente serían requeridos en circunstancias en las que el beneficio excede los riesgos. La diferencia básica entre una y otra está en que, mientras que para la autorización condicional, se espera que el titular pueda completar los datos, para la autorización en circunstancias excepcionales se concede que el solicitante no puede aportar datos clínicos completos debido a circunstancias como aspectos éticos o la rareza de la propia enfermedad.

La autorización condicional tiene cuatro requerimientos (25): a) que la relación beneficio/riesgo sea positiva, b) que el solicitante esté en disposición de proporcionar datos completos de ensayos clínicos, c) que se trate de una necesidad médica no cubierta, y d) que el beneficio para la salud pública supere los riesgos. Una autorización condicional está sujeta al cumplimiento de obligaciones específicas por parte del titular (presentación de resultados de ensayos clínicos en marcha, estudios de seguridad, registros, etcétera) que tienen que ser publicadas y son revisadas anualmente. Cuando se considera que los datos están completos, la autorización deja de estar condicionada y se concede una autorización completa.

La autorización condicional solo puede concederse en medicamentos para el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades seriamente debilitantes o potencialmente mortales, medicamentos para ser usados en situaciones de emergencia en respuesta a amenazas para la salud pública debidamente reconocidas por la Organización Mundial de la Salud o medicamentos designados como huérfanos. Desde 2006 a junio 2016 se concedieron un total de 30 autorizaciones condicionales, de las que once se han convertido en autorizaciones completas, tres están pendientes de decisión, dos fueron retiradas por los titulares por

motivos comerciales y catorce siguen manteniendo el status de condicionada. Siete autorizaciones condicionadas más se han concedido desde junio de 2016. Aproximadamente la mitad de las veces en las que se concede una autorización condicionada es para medicamentos huérfanos (en una buena parte de ellos coincide la circunstancia de enfermedad grave y/o seriamente debilitante y la condición de huérfano del medicamento) (26). Es decir, en contra de lo que pudiera parecer a priori, solo en una pequeña proporción de los medicamentos huérfanos autorizados se ha utilizado la figura de la autorización condicional. Ninguna autorización condicional ha sido revocada o suspendida después de la misma, aunque tres productos (que se usaban juntos para la misma indicación) fueron retirados debido a los hallazgos de un ensayo clínico en marcha después de una opinión positiva del CHMP pero antes de la autorización de comercialización (27).

Con respecto a la autorización en circunstancias excepcionales, esta figura se ha utilizado en 32 medicamentos en toda la historia del procedimiento centralizado, de los que 15 de ellos tienen la condición de medicamentos huérfanos (tres de ellos han sido retirados por el titular de la autorización de comercialización).

Las autorizaciones condicionales, y también en alguna medida las autorizaciones en situaciones excepcionales, tienen varios problemas. Se basan en conceptos un tanto equívocos o excesivamente poco detallados como “necesidad médica no cubierta”, “interés para la salud pública” o “sobre la base de datos menos completos de los que normalmente serían requeridos para autorizar un medicamento” (25). Además, la condicionalidad es percibida más como algo negativo que positivo. Para muchos es más una opción de rescate que algo planeado prospectivamente. Las obligaciones específicas son consideradas una carga para la industria y muchas veces se trata de ocultar esta condición de forma deliberada por las dificultades que genera en los procedimientos de precio y reembolso.

## 5.2. Evaluación acelerada

El artículo 14 (9) del Reglamento (EC) No 726/2004 (28), establece que cuando se solicita una autorización de comercialización para un producto que tiene un interés mayor desde el punto de vista de la salud pública y en particular desde el punto de vista de la innovación terapéutica, el solicitante puede pedir una evaluación acelerada. En estas circunstancias el tiempo se reduce a 150 días de

evaluación. Entre 2006 y 2014 ha habido 51 solicitudes de evaluación acelerada, de las que 24 se han concedido y 27 se han denegado (27).

### 5.3. PRIME (iniciativa de medicamentos prioritarios) y esquemas de desarrollo adaptativo

Como se ha comentado, las pequeñas y medianas empresas y/o la academia son la fuente de muchos medicamentos innovadores pero en ocasiones carecen de capital inversor y de experiencia reguladora para realizar el desarrollo clínico y llevar los productos hasta la autorización. Además, muchas de ellas están interesadas en avanzar la investigación de sus productos lo máximo posible porque así el valor será mayor que si lo abandonan en las fases más iniciales. Esta falta de capital o experiencia puede hacer que un producto termine retrasando su acceso al mercado o, incluso, nunca acceda cuando con una asesoría reguladora en las primeras fases podría cambiar el resultado final. Por otro lado, los medicamentos huérfanos pueden no adaptarse bien a las formas de desarrollo habitual del resto de los medicamentos por el número limitado de personas afectadas, el desconocimiento de la historia natural de las enfermedades, etcétera. Por eso, podrían ser susceptibles de encontrar una vía progresiva para desarrollar productos, involucrando a todas las partes interesadas, con un plan de desarrollo iterativo y con la posibilidad de complementar el desarrollo con datos de práctica clínica real.

En este contexto hay dos programas diferentes pero que con mucha frecuencia se confunden. La iniciativa de medicamentos prioritarios (PRIME) y el proyecto piloto de vías adaptativas (*adaptive pathways*).

PRIME (29) estaría dedicado a un subgrupo de medicamentos con el potencial de cubrir alguna necesidad de salud pública y establecería un camino específico para dichos productos con un refuerzo de su asesoría reguladora y científica. El proyecto se enmarca en una plataforma europea de iniciativas nacionales para apoyar la innovación que identificaría este tipo de productos en fases muy iniciales de su desarrollo y estaría basado en los criterios de la evaluación acelerada y algunos elementos de la autorización condicionada que se han comentado anteriormente. Es importante señalar que se trata de medicamentos de los que se espera un impacto importante en la práctica médica o en la magnitud de su valor añadido. Esta referencia a la magnitud del valor añadido es la primera vez que aparece dentro del procedimiento de autorización porque, aunque en la legislación de medicamentos huérfanos se habla de beneficio significativo, en

la práctica la magnitud del cambio no influye. Otro aspecto que merece la pena resaltar sobre PRIME es que un valor adicional es el de señalar productos prometedores de cara a incentivar la inversión en su desarrollo.

Desde el inicio de la actividad de PRIME (abril de 2016) y hasta febrero de 2018 se solicitaron 170 designaciones como medicamento prioritario y de ellas se concedieron 35 (una de cada cinco, aproximadamente), de las cuales algo más de la mitad fueron para medicamentos designados como medicamentos huérfanos (30). La EMA publica mensualmente los resultados de las designaciones incluyendo los productos que son designados para PRIME. Sin embargo, precisamente por la precocidad en el momento de desarrollo del medicamento, todavía ningún medicamento designado como PRIME ha llegado a la solicitud de autorización.

Las vías adaptativas son un concepto científico de desarrollo y generación de datos que usa también un desarrollo iterativo con la utilización de datos de la vida real y el compromiso con otros responsables de la toma de decisiones en el cuidado de la salud. En el desarrollo del proyecto piloto de la EMA, se valoraron 62 solicitudes de las que 18 se seleccionaron para una discusión a fondo con el solicitante pero también otras partes interesadas. Al final del piloto, 7 de estas 18 solicitudes habían avanzado a un procedimiento de asesoría formal (1 caso) o una consulta paralela con HTA (seis casos). El proyecto se cerró con un informe de la EMA (31). Es importante señalar que la asesoría científica paralela de la EMA y las HTA no es exclusiva de los esquemas de desarrollo adaptativo como se verá más abajo.

Para que el resultado de los esquemas de desarrollo adaptativo sea el esperable, desarrollo, autorización y acceso deben ser vistos como un continuo más que como pasos separados para conseguir cada uno de los incentivos de forma independiente. Lo realmente interesante aquí sería cómo utilizamos la herramienta. Los esquemas progresivos o adaptativo deberían cambiar la cultura de todos los implicados, porque es más una herramienta que un fin en sí mismo. En este sentido, los esquemas de desarrollo adaptativo podrían constituir una forma realista para aproximar la decisión de autorizar de una forma gradual más que como un fenómeno todo/nada, habitual en el clásico proceso regulatorio de autorización de medicamentos (32). Pero para ello hay que salvar importantes escollos como quién y cuánto se pagará por un medicamento que aún no está autorizado, si el precio será condicional o no, que no se reduzcan los estándares de seguridad (se acepta incertidumbre pero no menos seguridad), si la eventual disminución en los costes de desarrollo se traslada a los costes finales del producto, si es

posible controlar el uso *off-label* de este tipo de productos, en qué medida los datos de práctica clínica real (*real world data*) pueden sustituir a los de ensayos clínicos y cómo se van a trasladar a la regulación de los mismos. En definitiva, si se ayuda a integrar el proceso de evaluación en torno al medicamento y no en torno a la metodología.

Más allá de PRIME y de las vías adaptativas, los medicamentos huérfanos parecen efectivamente especialmente adecuados para aplicar una forma progresiva de desarrollo, autorización y puesta en el mercado. Realmente, no hay nada excesivamente nuevo en este marco. De hecho, muchos países europeos tienen programas de acceso a través de ensayos clínicos de acceso expandido o programas de uso compasivo (una opción de tratamiento que permite el uso de medicamentos no autorizados fuera de ensayos clínicos y en condiciones controladas) que podrían conectar directamente con esta idea. Probablemente lo único chocante dentro del concepto está en el límite con las decisiones de precio y financiación que, lógicamente, son mucho más difíciles de tomar cuando predomina sobre todo la incertidumbre. Por ello, ningún esquema adaptativo que no cuente con la implicación de todos los actores relevantes tendrá posibilidades de éxito.

#### 5.4. Uso compasivo y esquemas nacionales de acceso

Como se ha comentado anteriormente, existen programas de acceso a nivel nacional (uso compasivo individual o de cohorte) (33-37) hacia los que se podría canalizar la obtención de datos de práctica clínica real como complemento a los ensayos clínicos antes de la autorización. En especial, y una vez clarificado que no hablamos de “autorizaciones adaptativas” (38) sino de esquemas de desarrollo adaptativo que finalmente llevan a una única autorización, estos esquemas nacionales de acceso precoz podrían, sin un gran esfuerzo, proporcionar estos datos adicionales salvando algunos de los escollos que se han comentado en el punto anterior.

En este contexto, es muy importante desarrollar un marco estable para los registros de enfermedades raras (39). Los registros son necesarios con diferentes objetivos como, por ejemplo, generar conocimiento sobre la historia natural de las enfermedades, hacer frente a compromisos regulatorios después de la autorización, o sostener los esquemas de acceso al mercado. Sin embargo, aunque la tecnología está disponible, sólo unos pocos registros producen regu-

larmente datos que puedan considerarse útiles para la regulación. Los registros de medicamentos huérfanos, y también del resto de medicamentos, se centran normalmente en el estudio del medicamento y/o en el interés del titular de la autorización de comercialización y, por tanto, la utilidad para el análisis de los datos es bastante limitada. Como alternativa, los registros de enfermedades raras (especialmente ultra-raras) no deberían estar vinculados al medicamento, sino a las enfermedades. Es un tema, que hay que afrontar necesariamente pero que aún dista de estar resuelto.

## 5.5. Cooperación entre regulación y HTA

Un último aspecto son las posibles sinergias entre reguladores y HTA que pueden también modular el panorama del acceso (y, por tanto, también el desarrollo) de medicamentos huérfanos. Es indudable que a lo largo del ciclo de vida de un medicamento hay áreas en las que se solapan diferentes evaluaciones. Durante muchos años, y pese a que el funcionamiento del sistema no era óptimo, se ha mantenido una política de silos no comunicados entre sí. En los últimos años se ha puesto el acento en la cooperación más que en la separación con el objetivo de contribuir a facilitar el acceso eficiente a medicamentos que pueden suponer una innovación pero también un valor añadido en el tratamiento de los pacientes.

Las áreas de cooperación se centran, sobre todo, en el proceso llamado de *parallel consultation* (antes llamado *parallel scientific advice*) en el que reguladores y HTA asesoran al mismo tiempo sobre un mismo medicamento (40), el alineamiento en determinadas definiciones (como necesidad médica no cubierta o innovación terapéutica), los programas de *horizon scanning* (aunque probablemente con diferente profundidad de campo), metodología sobre nuevos diseños de investigación clínica, la elaboración de informes en el periodo peri-autorización (por ejemplo, los llamados REA o *relative effectiveness assessments*) o la generación de datos post-autorización mediante la exploración de datos en vida real. Todo ello se plasma en el plan conjunto de trabajo para 2017-2020 de la Agencia Europea de Medicamentos y EUnetHTA (41).

## 6. CONCLUSIÓN

La regulación actual de medicamentos huérfanos ha promovido su desarrollo y un buen número de ellos han llegado a la autorización. Sin embargo, su implemen-

tación ha encontrado limitaciones que han generado tensión, sobre todo, en el acceso de los pacientes a estos medicamentos. Por este motivo, son necesarias nuevas herramientas de autorización y acceso que, sin reducir los estándares de la autorización, faciliten el acceso a los medicamentos huérfanos desde una perspectiva en la que investigación, regulación y acceso conformen un círculo que se retroalimente para generar conocimiento y soluciones a problemas concretos.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=ES>. Consultado el 12 de marzo de 2018.
2. Dawkins HJS, Draghia-Akli R, Lasko P, et al. Progress in Rare Diseases Research 2010–2016: An IRDiRC Perspective *Clin Transl Sci* 2018;11:11-20.
3. Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, et al. Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective. *Clin Transl Sci* 2018;11:21-27.
4. Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One*. 2015;10:e0140002.
5. Mavris M, Le Cam Y. Involvement of Patient Organisations in Research and Development of Orphan Drugs for Rare Diseases in Europe. *Mol Syndromol* 2012;3:237-243.
6. Guéguen D. The Orphacol Saga. Disponible en: <http://www.pacteuropa.eu/sites/default/files/publications-free/SagaOrphacolUK.pdf>. Consultado el 12 de marzo de 2018.
7. Tsigkos S, Mariz S, Llinares J, et al. Establishing medical plausibility in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 175.
8. Hofer MP, Hedman H, Mavris M, et al. Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discov Today* 2018;23:424-433.
9. European Medicines Agency. Orphan medicines in the EU— leaving no patient behind. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/12/WC500240710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/12/WC500240710.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
10. European Commission. Evaluation of the legislation on medicines for children and rare diseases (medicines for special populations). Disponible en [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-6059807\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-6059807_en). Consultado el 12 de marzo de 2018.

11. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med.* 2017;377:62-70.
12. Leyens L, Brand A. Early Patient Access to Medicines: Health Technology Assessment Bodies Need to Catch Up with New Marketing Authorization Methods. *Public Health Genomics.* 2016;19:187-91.
13. Kanters TA, Hakkaart L, Rutten-van Mölken MP, Redekop WK. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15:557-9.
14. Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M: Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8:109.
15. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S: A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy* 2010, 97:173-9.
16. McCabe C: Balancing economic, ethical and equity concerns in orphan drugs and rare diseases. *EJHP* 2010, 16:22-4.
17. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy.* 2010; 95:216-28
18. Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. *BMJ.* 2014; 348:g1445
19. Brian P. O'Sullivan, David M. Orenstein, Carlos E. Milla. Pricing for Orphan Drugs. Will the Market Bear What Society Cannot? *JAMA.* 2013;310:1343-1344.
20. Lincker H, Ziogas C, Carr M, Porta N, Eichler HG. Regulatory watch: Where do new medicines originate from in the EU? *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:92-3.
21. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology\\_assessment/docs/com2018\\_51\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/com2018_51_en.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
22. "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier Access. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/3c\\_prescrire\\_position\\_paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescrire_position_paper.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
23. Gonsalves G, Zuckerman D. Will 20th century patient safeguards be reversed in the 21st century? *BMJ* 2015;350:h1500.
24. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Mar;91:426-37.

25. European Medicines Agency. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 8 726/2004. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/stamp\\_3\\_14\\_3a\\_guideline\\_on\\_conditional\\_ma\\_-\\_public\\_consultation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/stamp_3_14_3a_guideline_on_conditional_ma_-_public_consultation.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
26. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
27. European Medicines Agency. Experience with early access tools in centralised procedure. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_6\\_c\\_early\\_access\\_tools\\_in\\_cp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_6_c_early_access_tools_in_cp_en.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
28. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
29. European Medicines Agency. Priority medicines (PRIME) scheme. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=). Consultado el 12 de marzo de 2018.
30. European Medicines Agency. PRIME. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439). Consultado el 12 de marzo de 2018.
31. European Medicines Agency, Final report on the adaptive pathways pilot. 28 July 2016. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
32. Dal-Ré R, Carné X. Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clin (Barc)*. 2015 Mar 15;144:275-8.
33. The French scheme of Temporary Authorisation for Use (TAU). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_fr\\_tau\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_fr_tau_en.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
34. Early Access to Medicines Scheme (EAMS). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05\\_stamp2/5.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05_stamp2/5.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
35. Spanish routes for making available medicines to patients before authorization. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_es\\_aemps\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_es_aemps_en.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.

36. Unmet Medical Need Strategy of famhp, moving to more adaptive pathways. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_be\\_g\\_musch\\_unmet\\_medical\\_need\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_be_g_musch_unmet_medical_need_en.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.
37. Degrossat-Théas A, Paubel P, Parent de Curzon O, Le Pen C, Sinègre M. Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? *Pharmacoeconomics*. 2013;31:335-43.
38. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97:234-46.
39. Zoni AC, Domínguez Berjón MF, Barceló E, et al. Identifying data sources for a national population-based registry: the experience of the Spanish Rare Diseases Registry. *Public Health*. 2015 Mar;129(3):271-5.
40. Tafuri G, Pagnini M, Moseley J, et al. How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:965-73.
41. EMA-EUnetHTA three-year work plan. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/11/WC500238160.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/11/WC500238160.pdf). Consultado el 12 de marzo de 2018.

## ACCESO Y FINANCIACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES RARAS: ¿PRECISA DE SINGULARIDAD?

---

Manel Fontanet Sacristán · Josep Torrent-Farnell · Caridad Pontes García



JUAN MANUEL FONTANET SACRISTÁN

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Doctor en Farmacología por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Técnico Gerencia de Armonización Farmacoterapéutica, Área del Medicamento del CatSalut. Secretario de la Comisión Farmacoterapéutica para el SISCAT (CFT-SISCAT) del CatSalut. Profesor asociado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Miembro de la red de expertos de la Agencia Europea del Medicamento. Miembro del Consejo Asesor de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).



JOSEP TORRENT-FARNELL

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona. Licenciado en Farmacia por la Universitat de Barcelona. Especialista en Medicina Interna y en Farmacología Clínica. Director del Área del Medicamento del Catsalut. Profesor titular del Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica de la Universitat Autònoma de Barcelona y jefe de sección de Farmacología clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Presidente del Comité científico externo del CIBERER (Enfermedades raras). Miembro del comité científico del IRDiRC (*Internacional Rare Diseases Research Consortium*). Primer presidente y miembro comité medicamentos huérfanos COM de la Agencia Europea (2000-2017). Primer director ejecutivo de la Agencia Española del Medicamento (1998-2000).



**CARIDAD PONTES GARCÍA**

Doctora en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona. Especialista en Farmacología Clínica. Gerente de Armonización Farmacoterapéutica, Área del Medicamento del CatSalut. Profesora asociada de la Universitat Autònoma de Barcelona. Experta Europea designada por la AEMPS. Miembro del CEIm de la Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí. 15 años de experiencia en la industria farmacéutica (investigación clínica de fases precoces, asuntos regulatorios, farmacovigilancia y farmacoepidemiología). Miembro del *Council de la European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*.

## 1. ANTECEDENTES: REGULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los medicamentos para enfermedades raras, habitualmente conocidos como medicamentos huérfanos, son aquellos productos medicinales destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones médicas con una prevalencia inferior a los 5 casos cada 10,000 habitantes en la Unión Europea (1).

La prevalencia que determina si una condición médica es o no una enfermedad rara es un valor arbitrario que se estableció en el momento de desarrollar la regulación europea específica sobre medicamentos huérfanos (1), teniendo en consideración el tamaño de mercado por debajo del cual el desarrollo de un medicamento no era rentable bajo condiciones de mercado convencionales. Prueba de ello es que en otros ámbitos reguladores, la prevalencia que marca qué se considera una enfermedad rara es diferente (2).

La regulación europea surgió de la constatación de la escasez de tratamientos para las enfermedades minoritarias: con anterioridad a la creación de la regulación en el año 2000 en Europa únicamente había 8 medicamentos autorizados para el tratamiento de enfermedades raras (3). Reconociendo que la baja prevalencia de las enfermedades minoritarias dificulta tanto la investigación como el retorno de la inversión industrial en un entorno de mercado farmacéutico convencional, se hizo patente la necesidad de establecer incentivos específicos. Así, fruto del consenso político y social, el reglamento Europeo sobre medicamentos huérfanos se creó en el año 2000 con el objetivo de facilitar y estimular la investigación y desarrollo de medicamentos para enfermedades de baja prevalencia.

La iniciativa Europea apareció en el contexto de experiencias regulatorias previas llevadas a cabo en otros ámbitos geográficos, como por ejemplo en los Estados Unidos. La *Orphan Drug Act de la Food and Drug Administration* (FDA) en el año 1983 fue pionera en crear un marco regulador específico para los medicamentos huérfanos, con un notable éxito en términos de estímulo de la investigación y la autorización de nuevos medicamentos huérfanos (4).

Análogamente, 18 años después de la entrada en vigor del Reglamento europeo sobre medicamentos huérfanos, se han designado como “*Orphan Medicinal*

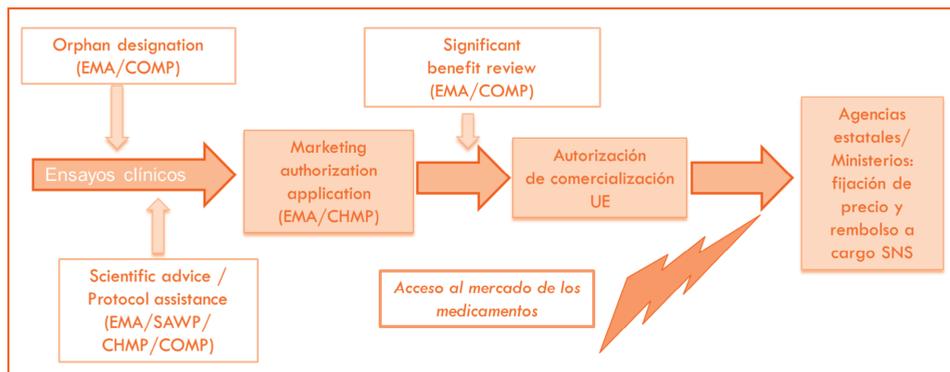
*Products*” (OMP) 1988 moléculas diferentes, lo que implica que están sujetas a planes de investigación y desarrollo clínico, y 144 medicamentos huérfanos diferentes han obtenido la autorización de comercialización para la Unión Europea (5).

En este sentido, de la misma manera que se creó un marco regulador específico que se ha mostrado eficaz para superar las barreras singulares existentes en las fases de investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos, sería razonable plantearse si la accesibilidad real de los pacientes a estas terapias precisaría también de una singularidad o de medidas específicas que facilitaran tal acceso en condiciones de equidad.

## 2. ACCESO A LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

En Europa, todos los medicamentos huérfanos requieren autorización por procedimiento centralizado; así reciben la autorización por parte de la Comisión Europea posteriormente a recibir la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, en sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (6).

Si bien la autorización de comercialización resultante es única y válida para toda la Unión Europea, cada uno de los Estados Miembros tiene la competencia exclusiva en la decisión del precio del nuevo producto y sobre las condiciones de reembolso por parte de los Sistemas públicos de Salud. Este proceso suele contar con el soporte técnico de evaluación por parte de las Agencias de Evaluación de Tecnologías (*Health Technology Agencies* o HTA), y la decisión suele ser responsabilidad ministerial o de organismos oficiales designados.



**Figura 1.** Procedimiento regulador de los medicamentos huérfanos.

Este escenario de descentralización del proceso de asignación de precios y reembolso posterior a la autorización de comercialización, puede suponer una heterogeneidad de procedimientos y criterios, y genera un potencial riesgo de inequidad en el acceso a los tratamientos.

Los pilares en los que se basa la autorización de comercialización de nuevos medicamentos son las garantías de eficacia, seguridad y calidad. Por otra parte, las bases sobre las que se decide la financiación a cargo de los sistemas nacionales de salud y, en consecuencia el acceso efectivo de los pacientes a los tratamientos, considera criterios adicionales, como el valor clínico añadido de los nuevos fármacos, la eficiencia de estos o la disponibilidad a pagar en base a las prioridades y valores sociales, la asequibilidad y la sostenibilidad de los sistemas de salud, entre otros.

De manera análoga a lo que ocurre durante la autorización de comercialización, las características diferenciales de los medicamentos huérfanos, estrechamente ligadas a la propia idiosincrasia de las enfermedades raras, suponen retos en la toma de decisiones.

Las dificultades del desarrollo clínico motivan que la cantidad, así como también la calidad de la evidencia científica generada para los medicamentos huérfanos sea frecuentemente inferior a los estándares considerados ideales y, como consecuencia, algunos medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades raras se autorizan con un nivel de evidencia más modesto que el requerido para los medicamentos convencionales (7). Asimismo, el menor tamaño del mercado condiciona que se soliciten precios elevados, para garantizar una rentabilidad mínima de la inversión en desarrollo. En consecuencia el coste de los tratamientos y su impacto presupuestario en los sistemas de salud son a su vez elevados, aumentando la complejidad y dificultando la toma de decisiones en relación a la accesibilidad a los tratamientos.

En el entorno europeo, a su vez, la heterogeneidad en los sistemas de asignación de precios y de financiación pública, sumada a la variabilidad de criterios y contextos, puede motivar diferencias relevantes entre países en los precios asignados y en los calendarios de decisión. Esto plantea retos a las compañías titulares de la autorización en la negociación en cada país, y de gestión de sus propias políticas internacionales de comercialización y acceso. Además, la descentralización de las decisiones en este nivel genera diferencias en tiempo y forma en la accesibilidad de los pacientes a los tratamientos en los distintos estados miembros.

En este aspecto, cabe mencionar el resultado de algunos estudios llevados a cabo por la organización europea de pacientes afectados por enfermedades raras (EURORDIS) y que ponen de manifiesto que la accesibilidad de los pacientes en tiempo y forma a los medicamentos huérfanos comercializados es diferente en los distintos Estados Miembros de la Unión Europea (8). Obviamente, esta situación genera incompreensión y disconformidad en los colectivos de afectados por enfermedades raras.

### 3. ASPECTOS DIFERENCIALES DEL DESARROLLO

El desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades minoritarias suele abordar situaciones clínicas de elevada gravedad, de mal pronóstico y por tanto de elevada necesidad médica. En este contexto los criterios éticos de beneficencia a menudo condicionan la priorización de la necesidad individual sobre los requerimientos de evidencias robustas para la toma de decisiones.

Varios estudios han descrito que existe un menor nivel de evidencia clínica e inferior robustez de los datos científicos generados para algunos medicamentos huérfanos. Estos se derivan de aspectos concretos del diseño de los ensayos clínicos en poblaciones de estudio pequeñas y de limitaciones prácticas derivadas de la especial vulnerabilidad de algunas de las poblaciones estudiadas, que condicionan diseños subóptimos. Son frecuentes la ausencia de enmascaramiento, la ausencia de brazo comparador, la asignación a los grupos de tratamiento no aleatorizada, el uso de variables subrogadas de incierta traducción clínica o incluso los problemas metodológicos como la falta de poder estadístico derivados de la inherente limitación de pacientes disponibles (9-12).

Estas limitaciones, junto con la elevada necesidad médica, motivan que, en comparación con los medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades prevalentes, los medicamentos huérfanos reciban en mayor proporción autorizaciones de comercialización no ordinarias (autorización condicional y autorización bajo circunstancias excepcionales) por parte de la Agencia Europea del Medicamento (13).

Asimismo, cabe destacar que, una vez concedida la autorización de comercialización por parte de la EMA, la disponibilidad comercial del nuevo medicamento y la necesidad médica elevada hacen impráctica la realización de nuevos ensayos clínicos controlados, por lo que la posibilidad de mejorar la calidad de la

información disponible en el momento de la autorización condicional suele verse comprometida.

En este entorno, la toma de decisiones acerca de los fármacos destinados a enfermedades raras por parte de los estamentos responsables de gestionar el acceso y la financiación de medicamentos, se ve fuertemente dificultada en muchas ocasiones por las incertidumbres acerca de los resultados y la relevancia clínica de éstos, obligando a los reguladores a inferir o extrapolar información (14).

Considerando que la propia naturaleza de las enfermedades raras hace que la planificación y diseño de un ensayo clínico pueda en determinados casos no ajustarse a los criterios de referencia en la realización de ensayos pivotaes, resulta indispensable diferenciar entre aquello que sería deseable conocer acerca de los resultados en salud proporcionados por un medicamento huérfano de aquello que realmente es posible conocer en un contexto de rareza, para permitir y así garantizar que se obtienen los elementos básicos imprescindibles para la toma de la mejor decisión posible.

#### **4. VALORACIÓN Y PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS**

Un segundo elemento crítico que condiciona la singularidad existente en el acceso y financiación de medicamentos huérfanos, es el alto precio aprobado para estos medicamentos con objeto de compensar el menor tamaño de mercado existente, inherente a la baja prevalencia de cada una de las enfermedades raras (15).

La regulación europea sobre medicamentos huérfanos (EC Regulation 141/2000), entre los incentivos otorgados a los medicamentos huérfanos, incluye la concesión de exclusividad de mercado a estos medicamentos (16). De esta manera, mientras esté vigente el periodo de exclusividad no puede autorizarse ningún otro medicamento considerado similar al medicamento huérfano beneficiario de la exclusividad de mercado (17). Estas condiciones de mercado no convencionales proporcionan un entorno relativamente estable para obtener un retorno de la inversión, incentivando la inversión industrial, aunque también dificultan la existencia de competencia que module el precio final de los medicamentos.

Respecto de la valoración y asignación de precios, diferentes autores han investigado los determinantes que condicionan los precios que se asignan a los medicamentos huérfanos. En este aspecto, se ha observado que la prevalencia

de la indicación autorizada es uno de los elementos que más repercutirían en el precio final de los medicamentos huérfanos, de modo que obtienen precios superiores aquellos medicamentos destinados a las patologías más raras, frecuentemente conocidas como enfermedades ultrarraras. Aunque el concepto de enfermedad ultrarrara no está recogido en la Regulación europea 141/2000, algunas HTA como el NICE del Reino Unido considera ultrarraras aquellas enfermedades con prevalencias inferiores a 0,2 casos cada 10.000 habitantes (18). Otros criterios adicionales identificados como importantes moduladores del precio de un medicamento huérfano incluyen la ausencia de posibles alternativas terapéuticas (7,8,19,20).

A pesar de ello, no existen referencias claras sobre los criterios que determinan el precio final de un medicamento huérfano. Es más, los datos no permiten establecer o al menos sugerir que existe una relación clara entre el beneficio clínico aportado por los medicamentos huérfanos y su precio final, ni entre dicho precio y los costes de inversión de los laboratorios en el desarrollo de estos tratamientos. La farmacoeconomía, afronta en el campo de los medicamentos huérfanos retos de difícil manejo (21-24).

Por una parte, como ya se ha mencionado, el nivel de evidencia en el que se sustenta la autorización de medicamentos suele ser débil y, por otra parte, el conocimiento de las enfermedades raras, su evolución clínica y los resultados esperables en ausencia y en presencia de tratamiento es en muchas ocasiones escaso. Ambas consideraciones, muestran un escenario de incertidumbre que dificulta la definición de las premisas sobre las que construir los modelos farmacoeconómicos, con lo que a menudo los estudios farmacoeconómicos no presentan la robustez deseable, o no son posibles.

Adicionalmente, con frecuencia las evaluaciones de coste-efectividad convencionales muestran resultados de coste-efectividad de los medicamentos huérfanos que están muy por encima de los umbrales tradicionalmente aceptados para las terapias innovadoras por parte de las agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias, lo cual proporciona dificultades adicionales a la evaluación (25-27).

Los estados que deciden financiar estos fármacos a cargo de los sistemas nacionales de salud a menudo definen un umbral de coste-efectividad diferencial para las enfermedades raras, e incluyen frecuentemente en sus decisiones criterios específicos para los medicamentos huérfanos, como el contexto de las enfermedades raras, las expectativas de los pacientes y la ausencia de alternativas.

En este contexto, suele plantearse la tensión entre posturas utilitaristas, cuyo objetivo es beneficiar al máximo de población posible o, por el contrario, posturas equitativas, destinadas a fomentar la equidad en el acceso a todos los pacientes protegiendo a los colectivos desfavorecidos (28,29).

Prueba de las controversias que generan las aproximaciones farmacoeconómicas más clásicas, es el planteamiento de la conocida como “regla de rescate” (30), que abogaría por no limitar el acceso a tratamientos por motivos exclusivamente economicistas cuando la vida de los pacientes está amenazada.

## 5. IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los elevados precios de los medicamentos huérfanos han provocado que, a pesar de no ser un número de medicamentos especialmente grande en relación al total de medicamentos disponibles, y a pesar de que la población a tratar sea pequeña, el impacto presupuestario del total de medicamentos huérfanos sea ya muy relevante para los sistemas nacionales de salud (31,32).

Así, en nuestro entorno, el gasto en medicamentos huérfanos se situaría en porcentajes superiores al 5% sobre el total del gasto farmacéutico (33). Dicha proporción no sería desdeñable si consideramos que este gasto se destina al tratamiento de una proporción muy pequeña de la población atendida por los sistemas de salud.

A modo de ejemplo, en Cataluña el porcentaje de gasto farmacéutico total destinado a medicamentos huérfanos ha sido creciente en la última década, de modo que en el año 2016 se situaba alrededor del 6%, y representaba alrededor de un 14% del gasto en medicamentos de dispensación hospitalaria. El número de pacientes tratados con estos medicamentos está en torno al 0,1% de la población con cobertura sanitaria.

La incentivación que ofrece la regulación europea sobre medicamentos huérfanos, junto con los elevados precios asignados a estos medicamentos, han permitido la rentabilidad de los proyectos de investigación en el campo de las enfermedades raras, lo que ha suscitado interés por parte de muchas compañías farmacéuticas en el desarrollo de medicamentos huérfanos y ha alcanzado su objetivo de dinamizar el sector y mejorar las opciones terapéuticas para estas enfermedades (34).

En este aspecto, es innegable el beneficio en términos sanitarios que provoca la investigación en un tipo de condiciones médicas sobre el que podía existir un importante desconocimiento o el hecho de disponer de alternativas terapéuticas en forma de medicamentos para estos colectivos con enormes necesidades médicas no cubiertas. En esta línea, cabe subrayar el cambio de modelo de investigación orientado al desarrollo de “*niche-busters*”. La confluencia del éxito de este modelo, el actual sistema de aprobación de precios y la ausencia de competencia que determina el periodo de exclusividad, empiezan a producir algunas tensiones de sostenibilidad.

Un crecimiento continuado del sector dentro de este paradigma podría poner en riesgo la sostenibilidad a largo plazo de los sistemas de salud, a medida que vaya incrementándose el número de tratamientos farmacológicos huérfanos disponibles, condicionando o incluso dificultando el acceso real de los pacientes a los tratamientos farmacológicos y la financiación de éstos con cargo a fondos públicos, si no se plantean medidas singulares con el objetivo mejorar la accesibilidad.

En este sentido, esta mejora en el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos, debería abordarse de un modo integral, con una visión de 360°, fomentando la cooperación entre todos los estamentos implicados y orientada sobre todas las diferentes fases del ciclo de vida de los medicamentos. A continuación, se describen algunas de las medidas ya en funcionamiento o en desarrollo que potencialmente podrían favorecer el acceso a los tratamientos huérfanos en condiciones de equidad.

## 6. FACILITAR EL ACCESO PRECOZ

Resulta evidente que el escenario de autorización y de valoración y asignación de precios es de elevada complejidad. Los procedimientos de toma de decisiones y negociaciones de precios son difíciles y laboriosos tanto a nivel regulatorio como a nivel de los titulares de la autorización.

Ya hemos comentado que con frecuencia la decisión regulatoria de autorización de medicamentos huérfanos se enfrenta a un grado de incertidumbre mayor del habitual, tanto por desconocimiento de la patología como por la escasez de evidencia, y requiere de evaluaciones complejas y laboriosas.

Por otra parte, los requerimientos de datos para obtener la comercialización son distintos de los requerimientos que permiten establecer un posicionamiento

terapéutico y determinar el valor de un nuevo producto, su precio y condiciones de financiación. Asimismo, las diferencias en los sistemas sanitarios y las condiciones y prestaciones que reciben los ciudadanos son marcadas entre países, y determinantes para las decisiones posteriores a la autorización de comercialización; eso puede condicionar que la información que deben presentar las compañías a cada país sea distinta, y reciba evaluaciones y consideraciones distintas.

Además, en ocasiones las compañías que desarrollan medicamentos huérfanos se han creado expresamente para el desarrollo de un medicamento, de modo que a veces cuentan con estructuras pequeñas que deben negociar por primera vez y simultáneamente el precio y la financiación de un producto en diversos países con requisitos y criterios distintos, manteniendo una política de acceso internacional coherente. Los tiempos asociados a estos procesos pueden ser, en consecuencia, prolongados, inapropiados para una situación de necesidad médica acuciante.

Un punto clave, por lo tanto, es facilitar el acceso precoz a los medicamentos destinados al tratamiento de patologías en la que existe un vacío terapéutico. Las agencias reguladoras han sido sensibles en este sentido, y han creado herramientas o figuras reguladoras que facilitarían no retrasar la llegada al mercado de medicamentos que responden a necesidades de salud urgentes, así como herramientas para gestionar el acceso durante los periodos de autorización y decisión de precio y financiación.

Entre las herramientas desarrolladas por la Agencia Europea de Medicamentos destinadas a facilitar la autorización se incluyen el consejo científico sobre el desarrollo del producto (*Scientific Advice*) y la asistencia en la elaboración de protocolos de ensayos clínicos (*Protocol Assistance*) de productos con designación de medicamento huérfano, así como dos modalidades de autorización en condiciones especiales: la autorización condicional y la autorización bajo circunstancias excepcionales. También en este ámbito de actuación merecería mención especial el piloto PRIME (*Priority Medicines*) orientado a acompañar y dar soporte a los laboratorios en aquellos procedimientos de desarrollo de medicamentos priorizados, por estar destinados a tratar necesidades médicas urgentes y no cubiertas mediante aproximaciones innovadoras (35).

En este sentido, en los dos primeros años de funcionamiento del programa PRIME, de los 36 solicitudes aprobadas, 30 de ellas eran para medicamentos destinados a tratar enfermedades raras (17).

En cuanto a la facilitación de los procesos de asignación de precios y decisión de financiación, otra de las iniciativas de la Agencia Europea de Medicamentos a destacar, destinada a ofrecer un consejo científico integrado, es la creación de escenarios de diálogo precoz o “*early dialogue*” entre las compañías farmacéuticas, las agencias reguladoras y los organismos implicados en el procedimiento de asignación de precios, financiación y pago de los medicamentos. En este aspecto, la figura del *parallel advice*, que aglutina a la propia EMA y a las principales HTAs europeas, puede suponer una mejora relevante, mediante la creación de un marco de diálogo temprano que facilite, a través del consenso, tanto que desde un principio el desarrollo de medicamentos esté orientado a la generación de información clínicamente relevante, como a la posterior toma de decisiones reguladoras y administrativas.

Este nuevo marco de trabajo común previo al desarrollo de nuevos medicamentos permite optimizar la investigación en todos aquellos aspectos clave para la toma de decisiones de autorización, la determinación del valor clínico, así como también mejorar el nivel de información necesario para las resoluciones de precio y financiación. Consensuar con anterioridad el desarrollo clínico de un medicamento, redundará en una mayor seguridad y predictibilidad para los promotores y ofrece mayor consistencia y seguridad en los procedimientos y decisiones por los diferentes organismos reguladores implicados.

Por otra parte, permite garantizar que se dispone de la evaluación del valor terapéutico añadido frente a las terapias disponibles, elemento capital para la determinación del precio y financiación.

## 7. EQUIDAD TERRITORIAL EN EL ACCESO

La gravedad de estas patologías, el hecho de ser amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes o la ausencia o limitación en las alternativas terapéuticas disponibles, se añaden a la carencia de evidencia científica robusta en gran parte de los casos, y dificultan objetivar el beneficio real en términos de resultados en salud que proporcionan los medicamentos huérfanos. Esta insuficiencia de datos completos genera frecuentemente opiniones discrepantes en cuanto al valor clínico de estos fármacos y, en consecuencia, ocasiona que el acceso a estos tratamientos sea dispar en función de los diferentes países de la UE. Por otra parte, con frecuencia existen pasos posteriores a la decisión de precio y financiación, consistentes en la priorización de los productos en la prestación

por parte de los pagadores, que añade un punto adicional de complejidad previo al acceso efectivo; por ejemplo, en España, la priorización a nivel autonómico puede requerir interacciones adicionales.

Con objeto de evitar la inequidad territorial en la UE respecto a los diferentes tratamientos, la evaluación común del valor terapéutico añadido de los medicamentos se postula como una buena herramienta de cohesión. Así pues, se han realizado diferentes iniciativas específicas para medicamentos huérfanos para valorar la aplicabilidad posible aplicación de una única determinación del valor clínico añadido de los medicamentos a nivel europeo. Ejemplos llevados a cabo en esta línea serían los proyectos “*Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products Information Flow*” (CAVOMP) (36) o el “*Mechanism of Coordinated Access to orphan medicinal products*” (MoCA). Se prevé que la consolidación de estos proyectos facilite que las decisiones de acceso sean más uniformes en todo el territorio europeo.

En esta misma línea, a pesar de no ser específica para medicamentos huérfanos, cabe destacar la iniciativa de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) liderada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los IPT están orientados a determinar el valor añadido de los medicamentos de manera conjunta a nivel nacional y entre todos los organismos implicados (estatales y autonómicos), alinear los juicios sobre el valor aportado por los medicamentos para dar soporte a las decisiones de precio y financiación de medicamentos, y consensuar un posicionamiento terapéutico común de referencia a nivel autonómico.

En relación con la elaboración de estos IPTs, éstos se han convertido en una herramienta consolidada, generada mediante el consenso entre la AEMPS y las comunidades autónomas, que fortalece y da consistencia al proceso de discusión de precio y reembolso y puede, de este modo, reducir las posibles inequidades a nivel territorial.

## 8. LOS CRITERIOS CONTEXTUALES

Como se ha comentado anteriormente, las herramientas tradicionalmente utilizadas para la toma de decisiones basadas casi exclusivamente en la eficacia, seguridad y coste de los medicamentos han demostrado no ser siempre capaces de dar respuesta para estimar el beneficio aportado por los medicamentos

huérfanos. La elevada complejidad de las enfermedades, y el peso de otros criterios adicionales como la elevada gravedad de las patologías, la ausencia de tratamientos o incluso la sensibilidad social, pueden influir de manera importante en las resoluciones adoptadas.

En cualquier contexto es importante poder objetivar y transparentar las bases de las decisiones que influyen en el acceso a los nuevos medicamentos. Por este motivo, han surgido nuevos modelos de evaluación de medicamentos basados en una visión más holística, como el *MultiCriteria Decision Analysis* (MCDA), que se han posicionado como una alternativa al sistema evaluador clásico. Estos modelos pueden ser útiles y pragmáticos, especialmente en aquellos casos donde criterios adicionales a los farmacoeconómicos convencionales también condicionan la toma de decisiones (37-40).

A su vez, el modelo MCDA, a través de hacer explícitos todos aquellos criterios que tienen relevancia en los procedimientos de evaluación, favorecerían la transparencia y predictibilidad de las decisiones.

## 9. PRECIOS ÉTICOS

En lo que al precio respecta, es lógico, lícito y deseable que las compañías farmacéuticas que han realizado una relevante inversión en el desarrollo de un medicamento, obtengan un beneficio económico por el desarrollo llevado a cabo, y que este beneficio sea predecible e incentivador de la continuidad de la inversión por parte de esta y otras compañías. Siguiendo esta lógica, los precios aprobados por las autoridades sanitarias para los medicamentos huérfanos tienden a situarse en niveles elevados o muy elevados en comparación con las terapias innovadoras convencionales, teniendo en consideración el reducido tamaño de mercado por la baja prevalencia de las enfermedades.

No obstante, también resulta necesario mencionar que las expectativas de rentabilidad de los proyectos de las compañías farmacéuticas deberían ser razonables y no establecer políticas muy agresivas de precios aprovechando la coyuntura que crean las elevadas necesidades médicas no cubiertas en estos casos, las enormes expectativas que las nuevas terapias suscitan en los pacientes afectados por tan graves enfermedades, y las de los propios profesionales que precisan de tales herramientas terapéuticas. Asimismo, una política muy agresiva de precios crea un contexto en el que la aparición de innovaciones terapéuticas se vea comprometida por la sostenibilidad.

En este aspecto, la colaboración entre implicados, compañías farmacéuticas y administraciones, resulta obligada con el fin de que el precio de los medicamentos huérfanos sea justo y razonable, de tal manera que dicho precio reconozca el esfuerzo llevado a cabo por los laboratorios que desarrollan estos medicamentos, se ajuste a los beneficios clínicos proporcionados en cada caso y garantice la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud.

Asimismo, debe recordarse que la regulación huérfana ya otorga incentivos tanto a nivel europeo como nacional para los medicamentos huérfanos, y por tanto, no deberían crearse sistemas de aprobación de precio que supongan de facto una doble incentivación, sumando a la anterior la generada por la aprobación de precios injustificadamente altos que pongan en riesgo la sostenibilidad de los sistemas de salud.

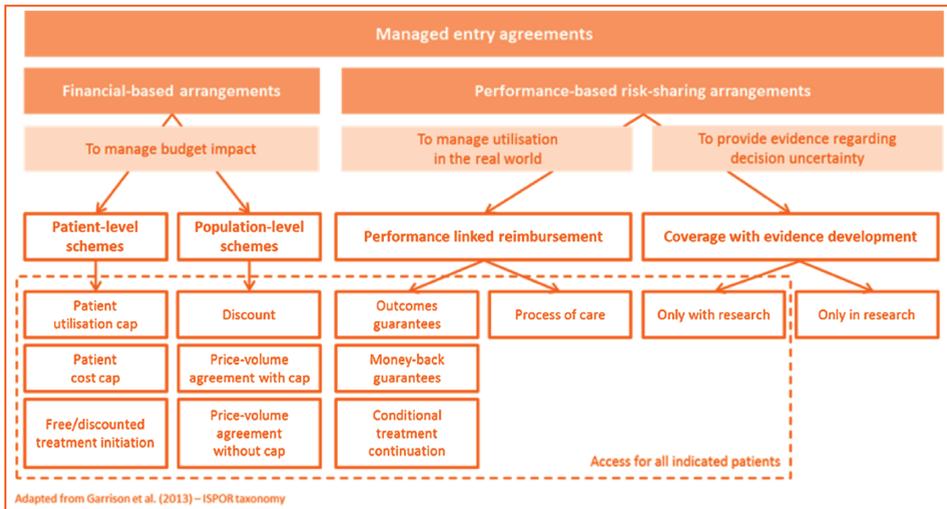
En este escenario, parece recomendable trabajar en un marco de aprobación de precios de mayor transparencia, ético, con criterios claros y que facilite la predictibilidad de estos procedimientos (41).

## 10. RESULTADOS EN SALUD

Por otro lado, hay que destacar que el acceso a nuevos medicamentos huérfanos es un escenario frecuentemente protagonizado por una situación de elevada incertidumbre tanto en cuanto a los resultados clínicos de los medicamentos como al potencial impacto presupuestario final. Esta situación debe reconocerse en la asignación de precios, y puede gestionarse mediante herramientas específicas; los acuerdos de entrada gestionados o acuerdos de riesgo compartidos (a menudo conocidos como Managed Entry Agreements en nomenclatura anglosajona), pueden ser adecuados para facilitar el acceso en condiciones de mayor seguridad y previsibilidad, específicamente para productos con autorizaciones en condiciones especiales (42,43).

Estos acuerdos pueden orientarse a gestionar y minimizar la incertidumbre respecto a la eficacia de los tratamientos, a las dudas sobre el impacto presupuestario o a ambos aspectos conjuntamente.

También la creación de registros específicos que monitoricen los resultados en salud conseguidos con los medicamentos huérfanos debería revertir en una mejora continua en los procedimientos de toma de decisiones, a través de la



**Figura 2.** Taxonomía de tipos de acuerdo de entrada al mercado gestionados.

revisión permanente de los resultados observados en práctica clínica con los medicamentos, verificando los beneficios en condiciones de práctica real y valorando las posibles incertidumbres existente en fases más iniciales del ciclo de vida de los medicamentos.

## 11. PARA LOS PACIENTES, CON LOS PACIENTES

Toda la actividad de investigación y desarrollo, regulatoria y de gestión del acceso a los medicamentos está orientada a ofrecer soluciones a los pacientes. Si en términos generales resulta obvio que el principio ético básico de autonomía exige la implicación del paciente en todas las decisiones que le conciernen, en el entorno de la evaluación de nuevos medicamentos para enfermedades minoritarias la implicación de los pacientes es imprescindible, para garantizar que las necesidades de los pacientes puedan ser escuchadas y tenidas en cuenta. No solo son una fuente de información valiosa sobre enfermedades poco conocidas, sino que son determinantes en la adecuada evaluación de la relevancia clínica de las nuevas intervenciones y en la valoración de los criterios de justicia y equidad.

En este sentido, en los últimos años se ha producido un notable crecimiento de las asociaciones de pacientes y sus familiares que, en la misma medida que lo ha hecho la sociedad en múltiples ámbitos de la vida, han experimentado un im-

portante empoderamiento, pasando de ser sujetos pasivos a actores relevantes con opinión propia en los procesos de toma de decisiones.

En relación con este hecho, diversas experiencias han demostrado que fomentar la participación y dar voz a los pacientes en los órganos de toma de decisiones redundan en una evaluación más completa de los medicamentos, permite incorporar la visión de la sociedad en las resoluciones adoptadas por los sistemas de salud, y proporciona un grado de exigencia adicional sobre la consistencia, coherencia y transparencia de las decisiones (44).

En esta línea, la propia EMA ha ido incorporando en la mayor parte de sus comités a pacientes como miembros de pleno derecho. Cabe mencionar que el primer comité que incorporó pacientes fue precisamente el *Committee on Orphan Medicinal Products* (COMP), que actualmente cuenta con 3 vocalías reservadas a representantes de pacientes, y cuya vicepresidencia actualmente corresponde a un representante de EURORDIS.

Asimismo, en el CHMP (*Committee on Human Medicinal Products*), sistemáticamente se realizan consultas a representantes de pacientes respecto de las evaluaciones de las solicitudes de autorización de nuevos medicamentos. También existe un grupo de trabajo consultivo del CHMP, constituido desde el año 2006 denominado "*Patient's and Consumer's Working Party*", que proporciona opinión al resto de comités y grupos de trabajo de la agencia, y que vela por una adecuada representación de los pacientes en todos los niveles de la organización.

En nuestro entorno, también a nivel nacional o autonómico, la visión de los pacientes ha pasado a formar parte de diferentes procedimientos de toma de decisiones. Como ejemplo de ello, en Cataluña, el Programa de Armonización de medicamentos cuenta desde ya hace años con representantes de pacientes en los comités de evaluación de fármacos, siendo considerada la experiencia muy positiva y enriquecedora.

## 12. RESUMEN Y CONCLUSIONES

A modo de resumen, los sistemas públicos de salud deberían reconocer las particularidades existentes en el campo de los medicamentos huérfanos con el fin de adaptar la evaluación que se hace de este tipo de fármacos a las dificultades intrínsecas que plantea el desarrollo de estos medicamentos, y reconocer que las características del mercado no son las convencionales.

Asimismo, no debe perderse de vista que el objetivo de los sistemas de salud debería ser facilitar la incorporación de la innovación farmacológica que aporta valor clínico añadido, orientado a las necesidades que presentan los pacientes, y en unas condiciones en la que se garantice la sostenibilidad económica a medio y largo plazo.

En esta línea, herramientas integradoras y adaptadas para gestionar el entorno de incertidumbre que acompaña a estos medicamentos, como el diálogo precoz, la evaluación coordinada del valor clínico añadido de los medicamentos, la incorporación de criterios múltiples en la evaluación de los fármacos, la mejora en la transparencia en los sistemas de asignación de precio, la progresiva aplicación de acuerdos de entrada gestionados y la participación activa de la sociedad / pacientes en los procedimientos de toma de decisiones, podrían ser de utilidad para mejorar el acceso justo y precoz, a la vez que incentivador de la investigación y el desarrollo.

Solo abordando de manera integrada y singular los retos que plantean las enfermedades minoritarias se podrá resolver la singularidad que representa este gran conjunto de situaciones únicas.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities [Internet]. 2000;L18:1-5. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
2. Franco P. Orphan drugs: The regulatory environment. *Drug Discovery Today*. 2013; Vol. 18; 163–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2012.08.009>
3. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9(12): 921-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106031>
4. Orphan Drug Act. Public Law No 97-414. 1983.
5. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. January 2018 (EMA/COMP/831897/2017, European Medicines Agency, London 2018). 2018;EMA(-January):EMA/COMP/831897/2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/document\\_listing/document\\_listing\\_000201.jsp&mid=WC0b01ac0580028e78](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000201.jsp&mid=WC0b01ac0580028e78)

6. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agen. Official Journal of the European Union [Internet]. 2004;L136:1–33. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004R0726:EN:HTML>
7. Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. The Effectiveness, Safety and Costs of orphan Drugs: An Evidence-Based Review. *Clin Ther*. 2015; 37(8): e22. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291815003768>
8. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012; 12(1): 23-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280193>
9. Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens J a, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 164. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3852769&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Kesselheim A, Myers J, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011; 305(22): 2320-6. Disponible en: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=900705>
11. Mitsumoto J, Dorsey ER, Beck C a, Kieburz K, Griggs RC. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases. *Ann Neurol*. 2009; 66(2): 184-90. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3785304&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Bell S a, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9(1): 170. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4255432&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(4): 1009-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090701>
14. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(4): 488-96. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3080635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Winquist E, Bell CM, Clarke JTR, Evans G, Martin J, Sabharwal M, et al. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. *Value Health*. 2012; 15(6): 982-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999151>

16. Westermark K, Holm BB, Söderholm M, Llinares-Garcia J, Rivière F, Aarum S, et al. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* 201; 10(5): 341-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532564>
17. Agency EM. European Medicines Agency Website [Internet]. [Consultado 10 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
18. Schlander M, Garattini S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, et al. Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. *J Mark Access Heal Policy.* 2016; 4.
19. Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 62. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4018963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Korchagina D, Millier A, Vataire A-L, Aballea S, Falissard B, Toumi M. Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 75. Disponible en: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0561-5>
21. Hyry HI, Stern a D, Cox TM, Roos JCP. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. *QJM.* 2014; 107(3): 241-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24453281>
22. Vegter S, Rozenbaum MH, Postema R, Tolley K, Postma MJ. Review of regulatory recommendations for orphan drug submissions in the Netherlands and Scotland: focus on the underlying pharmacoeconomic evaluations. *Clin Ther.* 2010; 32(9): 1651-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974323>
23. Schuller Y, Hollak CEM, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0305-y>
24. Kanters T a, de Sonnevile-Koedoot C, Redekop WK, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8(1): 124. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3751719&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Kanters T a, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mólken MPMH, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 75. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4038090&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Coyle D, Cheung MC, Evans G a. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.

- Med Decis Making. 2014; 34(8): 1016–29. Disponible en: <http://mdm.sagepub.com/content/early/2014/06/30/0272989X14539731>
27. van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CEM, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9(1): 51. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4022049&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  28. Davies JE, Neidle S, Taylor DG. Developing and paying for medicines for orphan indications in oncology: utilitarian regulation vs equitable care? *Br J Cancer.* 2012; 106(1): 14-7. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3251875&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  29. Kinney J. Health disparities: Exploring the ethics of orphan drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71(9): 692-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733129>
  30. Rosenberg-Yunger ZRS, Daar AS, Thorsteinsdóttir H, Martin DK. Priority setting for orphan drugs: an international comparison. *Health Policy.* 2011; 100(1): 25-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961647>
  31. Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F, Antonov K. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 22. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3930763&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  32. Kanters T a, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 154. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4195995&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  33. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6(1): 62. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3191371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  34. Kumar Kakkar A, Dahiya N. The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res.* 2014; 75(4): 231-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24829189>
  35. Committee for Medicinal Products for Human Use. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME) (EMA/CHMP/57760/2015, European Medicines Agency, London 2016).
  36. European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD). EUCERD Recommendation for a CAVOMP information flow [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 15]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/sites/default/files/cavomp.pdf>

37. Endrei D, Molics B, Agoston I. Multicriteria decision analysis in the reimbursement of new medical technologies: real-world experiences from Hungary. *Value Health*. 2014; 17(4): 487–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969012>
38. Kanters TA, Hakkaart L, Rutten-van Mólken MP, Redekop WK. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015; 15(4): 557-9. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2015.1045882>
39. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, et al. Drug Evaluation and Decision Making in Catalonia: Development and Validation of a Methodological Framework Based on Multi-Criteria Decision Analysis (McdA) for Orphan Drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017; 1: 1-10. Disponible en: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462317000149/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462317000149/type/journal_article)
40. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Health*. 2013; 16(8): 1163-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326170>
41. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 50. Disponible en: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0601-9>
42. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 198. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3882782&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Risk sharing agreements: with orphan drugs? *Farm Hosp*. 2012; 36(6): 455–63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461437>
44. Evers P, Greene L, Ricciardi M. The importance of early access to medicines for patients suffering from rare diseases. *Regul Rapp - TOPRA [Internet]*. 2016; 13(2): 0-3. Disponible en: [www.topra.org](http://www.topra.org)



# CONSIDERACIONES ECONÓMICAS DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN ESPAÑA

---

Álvaro Hidalgo Vega



**ÁLVARO HIDALGO VEGA**

Álvaro Hidalgo es Doctor en Ciencias económicas y empresariales por la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM) (1997), Licenciado en Ciencias Económicas por la Universidad Complutense de Madrid (1993) y por la Université Paris-X-Nanterre (1992) en la especialidad de economía cuantitativa. Profesor de Teoría Económica en la UCLM y responsable del Área de Fundamentos del Análisis Económico de la UCLM en el Campus de Toledo.

En la actualidad dirige un equipo de investigadores en el Seminario de Investigación en Economía y Salud (SIES) de la UCLM y es presidente de la Fundación Weber. Teniendo como principales líneas de investigación la economía de la salud, la evaluación de tecnologías sanitarias, la economía del medicamento, los sistemas de información sanitaria y los estudios de discriminación por género.

Como investigador principal ha obtenido proyectos financiados por la Comisión Europea, el IMSERSO, el Instituto de la Mujer, el Ministerio de Sanidad y Consumo y numerosas fundaciones de empresas farmacéuticas multinacionales. Editor jefe de *Global and Regional Health Technology Assessments (GRHTA) Spanish Journal*, director de la Revista Española de Economía de la Salud y editor asociado de *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. Ha publicado numerosos artículos y libros sobre economía de la salud y farmacoeconomía. En el ámbito de la evaluación de las tecnologías sanitarias es evaluador del Ministerio de Sanidad Español, realizando evaluaciones dentro de la red de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de España.

## 1. INTRODUCCIÓN

Cómo ya se ha comentado en capítulos anteriores, las enfermedades raras (ER) son aquellas dolencias graves, potencialmente mortales o crónicamente debilitantes, que están asociadas a una baja prevalencia, si bien su definición concreta difiere entre países, en función del límite de prevalencia fijado.

Aunque una enfermedad rara afecta a pocas personas, el conjunto de las ER tiene un impacto cada vez más alto sobre las poblaciones y los sistemas sanitarios. En concreto, se estima que existen más de 6.000 enfermedades raras distintas, y que la prevalencia del conjunto de este tipo de enfermedades oscila entre el 6% y 8% de la población de la UE, lo que supone que afectan a entre 30 y 40 millones de europeos (1). Bajo estos criterios, se estima que en España existen 3 millones de afectados, habiéndose detallado la carga de las ER en nuestro país en el capítulo anterior.

Resulta obvio señalar que una de las características de las ER es su diversidad y complejidad. Sin embargo, existen una serie de elementos comunes a la mayor parte de las enfermedades raras (2) que van desde un proceso complejo y lento (3), junto a un debut precoz de la enfermedad (más del 50% comienzan en la niñez), precisan habitualmente un manejo multidisciplinar y en muchos casos no cuentan con un tratamiento efectivo, por lo que generan consecuencias graves y discapacitantes para los pacientes, lo que se traduce en un impacto muy elevado en el entorno del paciente.

Por todos estos motivos, las empresas farmacéuticas deben superar los obstáculos inherentes a este tipo de fármacos a la hora de desarrollar un medicamento huérfano (MH). La heterogeneidad de la enfermedad y el limitado conocimiento sobre la misma se une a la necesidad de realizar ensayos clínicos a partir de muestras pequeñas, dispersas y fragmentadas de pacientes. Todo ello eleva tanto la inversión necesaria para desarrollar un nuevo tratamiento como la incertidumbre asociada a su efectividad clínica.

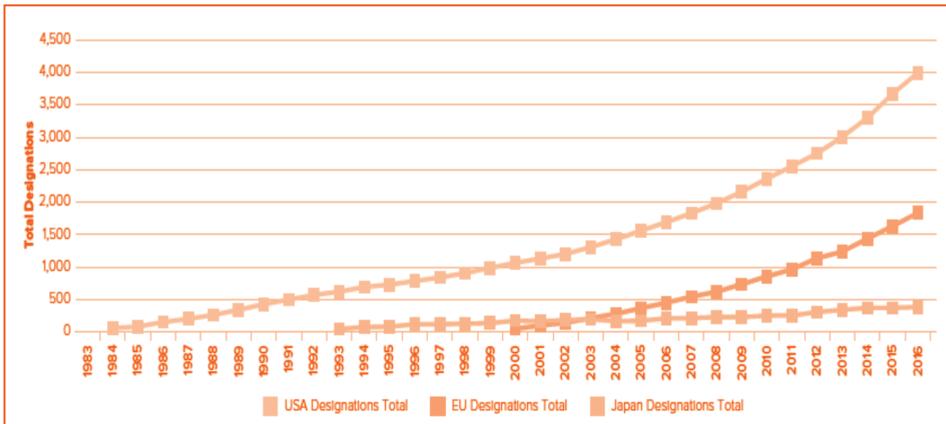
Dada la baja prevalencia de las enfermedades raras y la existencia de fallos de mercado, el precio de los medicamentos huérfanos (MMHH) suele ser elevado,

ya que los costes de la innovación deben ser recuperados con ventas a un número reducido de pacientes (4,5). Dado su elevado precio, bajo los umbrales estándares de eficiencia, el medicamento huérfano será muy probablemente clasificado como no coste-efectivo, dificultando el acceso de los pacientes. Sin embargo, la sociedad podría estar dispuesta a ser más laxa en este sentido, considerando algunos criterios alternativos para decidir la introducción de este tipo de tratamientos en el sistema sanitario público.

Las actuales políticas sobre enfermedades raras se encuentran en una disyuntiva que no acaba de satisfacer a ninguna de las partes implicadas. Por un lado, dado su elevado precio, la mayor parte de los MMHH no cumplen los criterios estándar de coste-efectividad, y no deberían por tanto ser financiados públicamente. Sin embargo, los decisores públicos también se enfrentan a dilemas éticos y a problemas políticos si dificultan el acceso a medicamentos esenciales a pacientes en peligro (6). Por otro lado, las empresas se quejan de que, a pesar de recibir incentivos públicos para desarrollar un medicamento huérfano, el reembolso del producto resultante de la investigación no siempre es aprobado. Finalmente, los pacientes no comprenden cómo, a pesar de que existe un tratamiento para su enfermedad rara, el acceso al mismo puede estar restringido.

Por su parte, la mayor parte de los países desarrollados ha aprobado legislación específica para incentivar el desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos y fomentar el acceso de los pacientes a los mismos, aduciendo motivos de salud

**Gráfico 1.** Designaciones acumulativas de MMHH en UE, EE.UU. y Japón.



Fuente: EvaluatePharma® February 2017 (9).

pública, fallos de mercado y externalidades positivas. Desde entonces, el número de MMHH comercializados se ha incrementado de una manera notable (7,8).

Mientras que en Europa la designación y autorización comercial de los MMHH se produce mediante proceso centralizado, su comercialización y reembolso público son responsabilidad de los distintos Estados miembro. Así, cada país establece sus propias reglas y procesos de precio y reembolso, en base a los criterios que considera más adecuados. Estos aspectos se analizarán en el siguiente epígrafe.

## **2. FINANCIACIÓN Y EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN ESPAÑA EN COMPARACIÓN A OTROS PAÍSES DE LA OCDE<sup>1</sup>**

En este apartado vamos a analizar los diversos criterios que se utilizan en España a la hora de tomar decisiones de financiación de MMHH y el modo de llevar a cabo su evaluación económica. Los resultados obtenidos en España serán puestos en contexto al compararlos con los que se utilizan en otros países de la OCDE. Para este epígrafe partimos de la revisión publicada por el Instituto de Salud Carlos III de Madrid sobre criterios de financiación y de reembolso de medicamentos huérfanos (10). En dicho trabajo se señala que, aunque existen algunas excepciones (12-15), la mayor parte de los autores defienden la necesidad de complementar la evaluación económica de todo nuevo medicamento huérfano con criterios adicionales a los de coste-efectividad, si bien el tipo de argumentos a incluir difiere entre estudios.

En los países de la OCDE, al igual que en otros grupos de países, uno de los instrumentos más empleados para decidir la financiación y el reembolso de los nuevos medicamentos es la evaluación económica, y más concretamente el análisis coste-efectividad (ACE). En el ACE, el coste relativo del nuevo fármaco se contrasta con la ganancia que produce en términos de efectividad clínica, en comparación con los tratamientos ya existentes. Una medida habitual de medir la efectividad es en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Al utilizar los AVAC entonces el análisis se denomina Análisis Coste Utilidad. Para ayudar a la toma de decisiones, muchos países se valen de umbrales de aceptabilidad del ratio coste-efectividad incremental (ICER), ya sean explícitos

---

<sup>1</sup> Este apartado está basado en dos trabajos anteriores del autor Zozaya, Villoro, Hidalgo y Sarria. (2016) (10) y Zozoya, Villoro e Hidalgo (2017) (11).

(como las 20.000-30.000 £/AVAC del Reino Unido (16)) o implícitos (como los 21.000-24.000 €/AVAC de España (17)). Esta ratio indica la cantidad adicional que el financiador deberá desembolsar por cada AVAC adicional ganado si se decide reemplazar un medicamento actualmente financiado por el que está siendo evaluado. Cuanto mayor sea esa ratio, mayor será la reticencia de los decisores a financiar el nuevo medicamento públicamente.

En el caso de los medicamentos huérfanos, y especialmente de los ultra-huérfanos, la aplicación estricta del análisis coste-efectividad inevitablemente implicaría la no financiación pública, privando sistemáticamente a los pacientes con enfermedades raras de la oportunidad de recibir un tratamiento efectivo (18).

Así, el enfoque coste-efectividad o coste-utilidad puede resultar de baja utilidad en el ámbito de los MMHH. Por un lado, el ICER no logra capturar el coste de oportunidad que implica adoptar la innovación (su impacto presupuestario). Por otro lado, el coste del fármaco puede no aproximar el verdadero valor que tiene el mismo para el paciente y la sociedad, por lo que puede ser más apropiado preguntarse cuál es la disposición a pagar que tiene la sociedad por tratamientos dirigidos a problemas de salud graves sin alternativas (18).

En general, parece haber consenso acerca de que emplear únicamente el enfoque coste-efectividad para financiar y reembolsar los MMHH es insuficiente, en tanto que no capturará adecuadamente las preferencias de la sociedad sobre la asignación de recursos sanitarios (10,19,20). Para tratar de aproximar el valor social que realmente aportan los MMHH, existen distintos enfoques alternativos al ACE, tales como combinar este análisis con el impacto presupuestario, emplear los años de vida ajustados por discapacidad en vez de AVAC, adoptar una perspectiva social para los costes, realizar experimentos de elección discreta, ajustar los costes/AVAC por múltiples variables de contexto o aplicar análisis de decisión multi-criterio (19).

Los criterios con los que se podría complementar la evaluación económica, de cara a la decisión de financiación y reembolso del medicamento huérfano, son variados (Tabla 1), y podrían agruparse en argumentos de índole clínica, económica y social (12,13,15).

La magnitud del impacto presupuestario y el coste de oportunidad de financiarlo suelen ser los criterios económicos, complementarios al ACE, más recurrentes, pero la decisión también puede estar basada en la complejidad de fabricación

**Tabla 1.** Criterios relevantes para decidir la financiación y reembolso de los MMHH

Criterios clínicos	Criterios económicos	Criterios sociales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severidad de la enfermedad</li> <li>• Existencia de alternativas</li> <li>• Modificación del curso de la enfermedad</li> <li>• Externalidades positivas</li> <li>• Evidencia sobre la eficacia/ efectividad</li> <li>• Perfil de seguridad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coste-efectividad</li> <li>• Coste de oportunidad</li> <li>• Impacto presupuestario</li> <li>• Impacto social</li> <li>• Complejidad de fabricación</li> <li>• Sostenibilidad del sistema</li> <li>• Contribución al PIB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equidad en el acceso</li> <li>• Solidaridad</li> <li>• Regla de rescate</li> <li>• Justicia distributiva</li> <li>• Desprotección financiera del paciente</li> <li>• Objetivos de política socioeconómica</li> <li>• Consideraciones legales</li> </ul>

Fuente: Zozaya *et al* (2017) (11) a partir de Paulden (2015) (22) y Zozaya (2016) (10).

del fármaco, su impacto sobre los costes no sanitarios de la enfermedad, su contribución al crecimiento económico o sus implicaciones sobre la sostenibilidad financiera del sistema sanitario a medio y largo plazo (22,23,24,25).

Según la literatura, la rareza o baja prevalencia de la enfermedad no constituye en sí misma un criterio específico adicional a tener en cuenta. Más bien, los criterios clínicos que resultan más relevantes para replantearse el reembolso público serían que se tratase de una enfermedad que ponga en riesgo la vida, que el nuevo fármaco venga a cubrir una laguna terapéutica o que se trate de una innovación que modifique sustancialmente el curso natural de la enfermedad (22,24,25). La sociedad valorará más un tratamiento con impacto en la esperanza y/o calidad de vida que otro que sea paliativo, sintomático o sustitutivo (26). Asimismo, podrían incluirse las posibles externalidades positivas del nuevo tratamiento sobre otras patologías, el perfil de seguridad del fármaco o el grado de evidencia existente sobre su eficacia o efectividad clínica (4,22,27).

Por su parte, existe una serie de argumentos sociales o humanísticos, cuya interpretación dependerá del concepto de justicia y equidad aplicado en la toma de decisiones. Desde una visión utilitarista, el objetivo final sería maximizar el bienestar global de la sociedad, lo que implicaría valorar de igual modo la ganancia en salud de cada paciente (12). En cambio, los igualitaristas creen que un paciente con una enfermedad rara debería disponer de la misma oportunidad de recibir tratamiento que otro con una enfermedad prevalente, y que la sociedad tiene la obligación de proveer un acceso igualitario a un nivel mínimo de asistencia sanitaria, por lo que los aspectos éticos y de equidad social deberían prevalecer sobre los meramente económicos (22-26).

La regla de rescate se refiere al imperativo moral de salvar una vida que está en peligro inminente (29), como cierta forma de solidaridad a tener en cuenta en determinadas circunstancias excepcionales (23). Algunos autores abogan por considerar también las consecuencias de la decisión sobre la desprotección financiera del paciente (22), ciertas consideraciones legales y algunos objetivos de política socioeconómica, ya que, en términos de eficiencia, no tiene mucho sentido que el sistema financie o subvencione la I+D de MMHH para luego no reembolsar las innovaciones resultantes (26).

### 2.1. Financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos en la UE

Tradicionalmente, cuando los MMHH constituían unos nichos de mercado más reducidos, los decisores modulaban en mayor grado los criterios de financiación y eran más laxos con la evidencia clínica aportada, para permitir que la mayor parte de los pacientes con ER tuviesen acceso a los pocos tratamientos disponibles (30).

En Europa se han llegado a aprobar MMHH con umbrales de aceptabilidad por encima de los 90.000 €/AVAC, por lo que claramente la decisión se fundamentaba en factores distintos al de coste-efectividad (16). Sin embargo, en muchos países el proceso de decisión suele ser opaco y no se conocen a ciencia cierta las reglas ni los mecanismos que operan, por lo que la financiación de los MMHH ha llegado a denominarse “caja negra” (31).

Durante los últimos años, la tendencia parece haber cambiado. Debido a las restricciones presupuestarias y al creciente impacto presupuestario de los nuevos fármacos, los pagadores se han vuelto más sensibles a los tratamientos de mayor coste, y están comenzando a aplicar una filosofía de reembolso más estricta (20,32). Así, el acceso a los nuevos medicamentos, incluyendo los MMHH, se ha visto sujeto a mayores restricciones (33).

La relación coste-efectividad incremental sigue siendo el factor más influyente en el proceso de toma de decisiones de las principales agencias de evaluación europeas, pero hay otros criterios adicionales que también resultan importantes en la posterior determinación del nivel de precio o de reembolso, y que están relacionadas con el valor social añadido del nuevo tratamiento. Aunque no son específicas para los MMHH, tienden a beneficiarlos, al tomar en consideración otros factores que van más allá del coste y la efectividad.

Los países con sistemas formales de evaluación económica de nuevos medicamentos, como pueden ser Suecia, Holanda, el Reino Unido o Canadá, también someten a los medicamentos huérfanos al análisis coste-efectividad, complementándolo con ciertos criterios adicionales, y pueden ser más laxos con los umbrales de aceptación de coste por AVAC.

En la práctica, los criterios alternativos más habitualmente contemplados en la decisión de financiación y reembolso de los MMHH en Europa son la severidad de la enfermedad, la necesidad médica no cubierta y la magnitud del impacto presupuestario (Tabla 2) (10). Esto es indicativo de una visión igualitarista donde la sociedad valora más las ganancias en salud de los pacientes con un peor pronóstico o sin alternativas terapéuticas.

**Tabla 2.** Criterios para la financiación y reembolso de MMHH empleados en los países de la UE-5

España	Mismos criterios que para el resto de medicamentos (Ley 29/2006, RD 1/2015): financiación selectiva en base al valor terapéutico y social; gravedad, duración y secuelas de la enfermedad; necesidades específicas de ciertos colectivos; existencia de alternativas; impacto presupuestario; grado de innovación y racionalización del gasto sanitario. No se requiere análisis formal de coste-efectividad. Sistema de precios de referencia.
Francia	Proceso estándar. No se requiere análisis formal de coste-efectividad. Clasificación en 5 grupos en función de la ventaja terapéutica, severidad de la enfermedad, existencia de alternativas, tipo de tratamiento, posición en la estrategia terapéutica, e impacto socioeconómico. Reembolso del 65-100%. El beneficio clínico se considera probado si el impacto presupuestario de la indicación es inferior a 30 millones de euros anuales.
Italia	Proceso estándar de financiación y reembolso, en base a la relación coste-efectividad incremental del fármaco, la necesidad médica, el impacto presupuestario y el impacto sobre la inversión. Esquemas de financiación de MMHH.
Alemania	Reembolso automático y libre fijación de precios si no existe tratamiento alternativo. Evaluación del beneficio añadido, con excepciones si el impacto presupuestario es inferior a 50 millones de euros anuales. Mayor laxitud en la evidencia clínica exigida.
UK	Criterios estándar de evaluación de los MMHH (coste-efectividad incremental). Los ultra-huérfanos se someten al <i>Highly specialised technology programme</i> , que tiene en cuenta la naturaleza de la enfermedad, el impacto presupuestario y el impacto social, caso a caso. El <i>Cancer Drug Fund</i> financia algunos MMHH.

Fuente: Zozaya *et al.* (2017) (11) a partir de Gammie (2015) (34), Tordrup (2014) (35) y Zozaya (2016) (10).

El valor terapéutico que añade el nuevo fármaco es un criterio contemplado por la mayor parte de los países europeos. Escocia considera explícitamente el hecho de que el medicamento modifique el curso de la enfermedad. En España teóricamente se considera el grado de innovación que aporte. Francia contempla, además del beneficio terapéutico añadido, otros factores como la posición terapéutica estratégica o el tipo de tratamiento (preventivo, curativo, sintomático). Entre los criterios económicos, el impacto presupuestario es el más común, pero también se emplean otros, como el impacto socioeconómico del medicamento (Francia), el impacto sobre la inversión (Italia), razones socioeconómicas (Bélgica) y el impacto global de los MMHH en su conjunto (Suecia) (10).

Los argumentos sociales también son tenidos en cuenta, a menudo, en el proceso, al menos implícitamente. Suecia reconoce de manera formal tanto el principio del valor humano, según el cual todos los seres humanos valen lo mismo, como el principio de solidaridad y necesidad, por el cual los recursos deben ser empleados donde la necesidad sea mayor. En Bélgica se mencionan argumentos éticos en relación a la equidad en el acceso. En España se tienen en cuenta las necesidades específicas de ciertos colectivos. Australia, Canadá, Bélgica y Reino Unido han aplicado a los MMHH una versión de la regla de rescate cuando la enfermedad es grave y progresiva, no existen tratamientos alternativos efectivos y afecta a un número reducido de pacientes.

Por otro lado, a los medicamentos huérfanos se les suelen permitir ciertas ventajas en términos de la evidencia clínica exigida. En Alemania, bajo ciertas circunstancias, se aceptan intervalos de confianza más amplios. En el Reino Unido, el nivel de evidencia exigido depende en parte del impacto presupuestario. Holanda permite ciertas excepciones cuando hay datos insuficientes sobre la efectividad, aunque solicita un análisis de impacto presupuestario de la implementación en el país. En Suecia, cuando la población a tratar es reducida, se acepta un mayor grado de incertidumbre en la evidencia clínica.

En España, a los medicamentos huérfanos se les aplican los mismos criterios que al resto de medicamentos en lo que respecta a su financiación y reembolso (Ley 29/2006, RDL 16/2012, RD 1/2015). Para su financiación pública se considera el valor terapéutico y social del nuevo fármaco, así como otras variables (gravedad, no disponibilidad de alternativas, necesidades específicas de ciertos colectivos) que le dan a los MMHH un cierto tratamiento ventajoso. Sin embargo, el acceso a muchos de los fármacos está restringido. Hasta mediados de 2016, se comercializaron 51 de los 94 MMHH aprobados desde 2002 por la Agencia

Europea del Medicamento, en una tendencia a la baja que se ha acentuado en los últimos 4 años (36).

Las distintas reglas nacionales permiten a cada país disfrutar de una flexibilidad en sus decisiones, adecuando los procesos a sus restricciones económicas, morales y políticas. Sin embargo, la heterogeneidad también se traduce en inequidades regionales en el acceso a los tratamientos huérfanos. Por ello, muchos países se valen de distintos mecanismos para tratar de potenciar el acceso a los MMHH, recurriendo al uso compasivo, dotando fondos presupuestarios específicos o estableciendo esquemas de financiación alternativos que traten de controlar la incertidumbre sobre la efectividad y los costes reales de los tratamientos.

El reto será aumentar la proporción de MMHH que logran la autorización comercial y al mismo tiempo introducir nuevas estrategias nacionales de financiación y reembolso que sean coherentes, justas, eficaces y sostenibles a largo plazo.

## **2.2. Esquemas alternativos de financiación de los medicamentos huérfanos**

Como hemos visto, los gobiernos de todos los países revisados han favorecido de una u otra manera el reembolso público de medicamentos huérfanos no coste-efectivos, y para ello se han valido de distintos esquemas de financiación que faciliten el acceso de los pacientes al tratamiento, manejen la falta de evidencia científica sobre el fármaco y contengan su impacto presupuestario.

Los acuerdos de riesgo compartido son un instrumento de financiación cada vez más utilizado en el contexto de los MMHH, en tanto que permite al financiador público compartir con la industria farmacéutica los riesgos asociados a los resultados del medicamento. Los acuerdos pueden dirigirse a compartir el riesgo en los resultados en salud o el riesgo económico, y cuentan con ventajas, pero también con inconvenientes (37-41).

Para limitar el impacto presupuestario de los fármacos tanto sobre el sistema sanitario como sobre el paciente se han implementado distintos acuerdos con las empresas farmacéuticas, como acuerdos de precio-volumen (sobre todo, en Francia y Bélgica, para restringir el tratamiento a la subpoblación diana (35)), acuerdos de retorno (se exige al laboratorio devolver parte de los ingresos si sus ventas exceden el objetivo fijado), acuerdos de tope máximo anual y acuerdos

centrados en la utilización (a menudo con precios diferentes para distintos grupos de población) (39,42).

Entre los acuerdos de riesgo compartido basados en los resultados de salud se encuentran los de garantía de devolución (si el paciente no responde, se suspende el tratamiento y el laboratorio devuelve el dinero), los de resultados en coste-efectividad y, fundamentalmente, los de resultados clínicos. Por ejemplo, en los esquemas “*no cure, no pay*”, si el medicamento no logra curar, aliviar o reducir los síntomas como estaba previsto, el fabricante debe devolver el pago recibido, o parte del mismo. Este tipo de acuerdos también puede centrarse en la seguridad del fármaco, especialmente cuando la evidencia inicial es escasa.

Los acuerdos de riesgo compartido se aplican a los MMHH en el mundo anglosajón y también en países europeos como Italia, Francia, Alemania, Suecia, el Reino Unido, Escocia, Dinamarca y, de manera incipiente, en España (41,43). En Italia, Holanda, Australia y Canadá, algunos de los acuerdos han estado sujetos a la participación de los pacientes en registros, que no solo permiten el seguimiento de la eficiencia y seguridad del fármaco sino que también favorecen la generación de evidencia científica de cara a posteriores estudios, siendo especialmente útiles en enfermedades ultra-raras (16).

Asimismo, existen programas de asistencia a pacientes que permiten un acceso de urgencia a MMHH a aquellos pacientes no asegurados o infra-asegurados (p.e. por haber superado el límite de cobertura de su seguro privado) o un acceso rápido o expandido a aquellos pacientes participantes en ensayos clínicos. En EEUU estos programas han tenido un amplio recorrido y también son comunes en países asiáticos y latinoamericanos, pero no en Europa donde la cobertura pública y privada de la sanidad los hace innecesarios.

Finalmente, para favorecer el acceso de los pacientes a los MMHH, muchos países cuentan con fondos específicos. Por ejemplo, en el Reino Unido y Holanda han dotado un fondo nacional controlado de forma centralizada para mantener la equidad y evitar niveles inaceptables de riesgo de los proveedores más pequeños. Francia y Australia cuentan también con un presupuesto destinado específicamente a medicamentos huérfanos, de modo que éstos no tienen que competir con otras provisiones más generales.

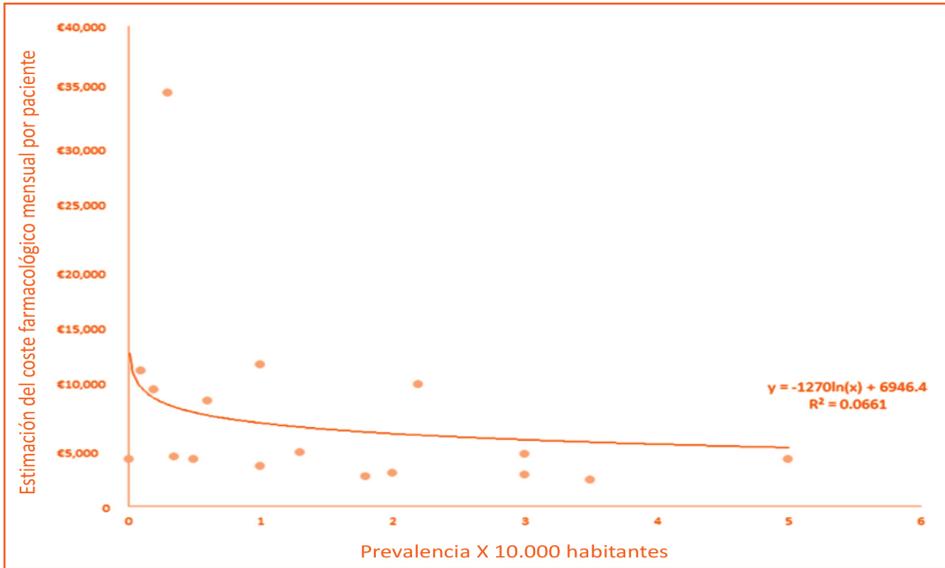
### 3. LA FIJACIÓN DE PRECIOS Y EL ACCESO AL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN ESPAÑA Y OTROS PAÍSES DE LA OCDE

En este apartado vamos a centrarnos en el proceso de precio y reembolso de los medicamentos huérfanos en España y en cuál es el acceso efectivo de estos medicamentos en nuestro país en comparación a los países de nuestro entorno. Para ello vamos a seguir diferentes trabajos publicados muy recientemente, junto a varios trabajos publicados en la primera década de los 2000 para comparar la evolución y la tendencia en cuanto al precio y reembolso de los MMHH en nuestro país.

El primer trabajo es de Orofino *et al* (2010) (44) en el que se analiza la situación en 2007 de los MMHH en 5 países de la UE: Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España. Con lo que recogen todos los MMHH aprobados por la EMA hasta dicho año. El objetivo del trabajo es comparar el acceso en los distintos países y el coste para sus respectivos Sistemas nacionales de Salud (SNS). Desde el año 2000 hasta el 2007 fueron designados por la EMA 492 como MMHH de los cuales 44 (8,9%) obtuvieron una autorización de comercialización y de ellos 38 (7,7%) accedieron al mercado al menos en uno de los 5 países estudiados. Sólo 21 (47,7%) de los 44 se comercializaron en los 5 países considerados. El país con más medicamentos comercializados fue Alemania 36, seguido por el Reino Unido con 34, España 28, Francia 27 e Italia 25. Con respecto al gasto farmacéutico global el país que presentaba un mayor gasto farmacéutico en los 38 medicamentos comercializados en al menos uno de los países MMHH era Francia con 27,1 billones de €, seguido por Alemania con 25 billones de €, 16,2 billones en el Reino Unido, 15,7 billones en Italia y 12,8 billones en España. En términos de porcentaje sobre el total de su gasto farmacéutico en Francia suponían el 1,7%, en Alemania el 2,1%, el 1,0% en el Reino Unido, el 1,5% en Italia y el 2,0% en España.

El segundo trabajo, de Núñez *et al*. (2017) (45), en el que se analizan los MMHH comercializados en España en el período 2010-2015. Los autores señalan que durante dicho periodo la Comisión Europea autorizó 61 MMHH, de los cuales 44 (72,2 %) fueron autorizados en España y de ellos 19 (31,2%) fueron finalmente comercializados. La media de días entre la autorización y la comercialización fue de 527. Respecto a las características de los MMHH comercializados en España eran mayoritariamente antineoplásicos (57,9%), la inmensa mayoría tenían ensayos clínicos fase III (57,7%), randomizados (79,1%), doble ciego (54,2%) y/o

**Gráfico 2.** Coste farmacológico mensual por paciente y prevalencia estimada de la enfermedad rara



Fuente: Nuñez *et al.* (2017) (45).

abiertos (43,7%) y en la mitad el comparador era el placebo (49,9%). Por otro lado, en un 62,4% se incluyeron medidas de calidad de vida, siendo el rango de pacientes incluidos en los ensayos de 14 a 781. El coste mensual por paciente se encontró entre los 2.163 € de ofatumumab a los 34.433,05 € de velaglucerasa alfa. Al igual que en otros trabajos previos (44) se encontró una relación inversa entre el coste farmacológico y la prevalencia tal como se muestra en el gráfico 2. Por último, como en España no se estiman los Ratios Costes Efectividad Incremental (ICER) para la decisión de precio reembolso, los autores utilizan los ICER estimados por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) para estimar el ratio ICER medio de los 19 MMHH comercializados en España, siendo su valor de 121.072 £/AVAC.

El tercer trabajo es el de Badia y Shepherd (2018) (46) en el que se estudian los MMHH aprobados por la Comisión Europea entre 2012 y 2016 y su inclusión en el SNS español. En dicho período de tiempo la Comisión Europea autorizó 57 MMHH, de los cuales 40 (70,2%) fueron autorizados en España. De estos 40 autorizados en España 17 (42,5%) obtuvieron precio y reembolso, 16 (40%) están en proceso de obtención de precio y reembolso y 7 (17,5%) no obtuvieron financiación por parte del SNS. De estos 7 MMHH no reembolsados, únicamente

uno fue comercializado en España sin financiación con el objeto de acceder al mercado privado (Nexobrid®). Respecto a la comparación de España con otros países de la UE, de estos 40 MMHH que fueron autorizados en España, 26 (65%) obtuvieron reembolso en Francia o Italia o el Reino Unido. De estos 26, sólo 15 (57,7%) obtuvieron reembolso en España.

De las características de los 40 MMHH autorizados en España, 18 eran oncológicos (45%), mientras que los 22 restantes (55%) eran de otras áreas terapéuticas. Por otra parte, 24 (60%) tenían alternativas terapéuticas, mientras que 16 (40%) no disponían de ellas. Respecto a la rareza de la enfermedad, en 37 de los 40 MMHH los autores hallaron estimaciones de prevalencia, estando 24 (64,9%) de los MMHH indicados para enfermedades raras, mientras que 13 (35,1%) estaban indicados para ultra-raras. Por último, respecto a las variables clínicas, 23 (57,5%) de los 40 presentaron ensayos clínicos con variables clínicas directas (finales), mientras que sólo 6 (15%) únicamente tenían variables clínicas indirectas.

Tal como se muestra en la tabla 3 existe una clara tendencia a reducir el tiempo entre la aprobación por CE y la autorización de comercialización en España pasando de  $20,6 \pm 17,3$  meses en 2012 a solo  $2 \pm 1,3$  meses en 2016. Esta misma tendencia se aprecia en los tiempos que van desde la autorización de comercialización a la decisión de precio y reembolso. La media de tiempo transcurrido ente la aprobación de la CE y la aprobación del precio y reembolso en España se situó en  $18,4 \pm 10,8$  meses. El tiempo medio entre la autorización de

**Tabla 3.** Tiempo regulatorio medio en España de los MMHHs aprobados por la Comisión Europea entre 2012 y 2016

Año de aprobación por la CE	Tiempo desde la aprobación por la CE y la autorización de comercialización en España (media de meses $\pm$ Desviación Estandar (N))	Tiempo desde la autorización de comercialización en España (media de meses $\pm$ DE (N)) a:		
		Aprobación del Precio & Reembolso	Bajo el proceso de decisión del Precio & Reembolso	Precio & Reembolso rechazado
2012	$20,6 \pm 17,3$ (9)	$19,8 \pm 1,3$ (4)	$23 \pm 17,7$ (4)	–
2013	$13 \pm 15$ (5)	$9 \pm 4$ (3)	$23 \pm 28,2$ (2)	–
2014	$5,8 \pm 6,2$ (9)	$13,2 \pm 3,1$ (5)	–	$14 \pm 3,7$ (4)
2015	$3,7 \pm 3,4$ (10)	$10,3 \pm 2,2$ (4)	$12 \pm 1,5$ (4)	$12 \pm 2,2$ (2)
2016	$2 \pm 1,3$ (7)	5 (1)	$4 \pm 2,1$ (6)	–

Fuente: Badia y Shepard (2018) (46).

comercialización en España y la aprobación del precio y reembolso se situó en  $12,8 \pm 5,1$  meses. Por último, en el caso de los MMHH a los que se les deniega la financiación el tiempo entre la autorización de comercialización y la decisión de no financiación es  $13 \pm 3$  meses.

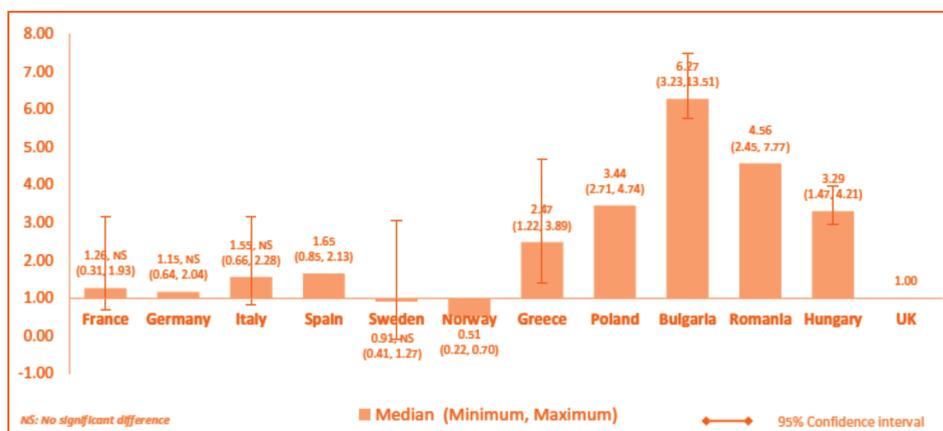
En ese mismo trabajo, los autores encuentran una relación positiva entre la probabilidad de obtener precio y reembolso y la presencia del laboratorio que solicita la financiación en el Plan Profarma. En este sentido el 70,6% de los MMHH reembolsados eran de laboratorios que estaban presentes en el Plan Profarma y de todos los MMHH de laboratorios pertenecientes al Plan Profarma de España el 66,7% fueron financiados. Otras variables que aumentan la probabilidad de financiación son el disponer en los ensayos clínicos de variables directas de eficacia cómo puede ser la supervivencia y el presentar una opinión positiva en los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT). Así, de los 17 MMHH que contaban con la publicación de un IPT con una opinión positiva, 15 (88,2%) habían sido financiados. Sin embargo, el 100% de los que contaban con un IPT negativo no fueron financiados por el SNS.

Para finalizar este apartado vamos a comentar tres artículos recientes que comparan los procesos de reembolso y los precios de los MMHH en Europa. El primer trabajo (47) compara los precios de los 120 MMHH aprobados por la EMA entre el 2002 y 2016 del Reino Unido con los que estos mismos medicamentos presentan en otros países de Europa entre los que está España. Así, los precios medios, comparados con el Reino Unido, fueron más caros en Francia (1,13), Alemania (1,11), Italia (1,08) y España (1,07) y menores en Suecia (0,99) y Noruega (0,88). Las razones promedio ofrecieron una visión restrictiva ya que las relaciones fueron muy heterogéneas (0,26 a 1,92), lo que también se observó cuando se analizaron los precios de los MMHH por áreas terapéuticas. Las razones promedio variaron mínimamente entre los cuartiles de precio, lo que muestra que las diferencias en los precios entre países fueron similares para los medicamentos huérfanos tanto para los MMHH más caros en el Reino Unido como para los más baratos en el Reino Unido (47).

Estos mismos autores analizaron el efecto que tiene la utilización de precios de referencia extranjeros a la hora de fijar el precio de los MMHH (48) en cada país. Con los mismos 120 MMHH del anterior artículo (47) los autores amplían la comparación a otros países europeos con niveles de renta más bajos (Grecia, Polonia, Bulgaria, Rumanía y Hungría). Los autores encontraron que los precios medios de los medicamentos huérfanos en todos los países variaron

mínimamente respecto al RU (proporciones de precio: 0,87 a 1,08). Cuando los precios se ajustaron utilizando el PIB per cápita, la UE-5 y los países nórdicos mantuvieron una diferencia mínima en el precio medio. Sin embargo, los países de menor PIB mostraron costes relativos de tres a seis veces mayores. El mismo patrón se produjo cuando se eligieron otras variables económicas para ajustar los precios, motivo por el que los autores concluyen que cuando se tiene en cuenta la capacidad adquisitiva del país, los países con un PIB más bajo pagan costes relativamente más altos por los MMHH disponibles de forma similar en otros países de Europa.

**Gráfico 3.** Ratios de precios relativos ajustado por el PIB per cápita (RU = 1).



Fuente: Young *et al.* 2017 (48).

El último trabajo (49) de este grupo de investigación muestra la relación entre la prevalencia y el coste de los 120 MMHH analizados en los dos artículos anteriores (47,48) en una serie de países europeos para determinar si los pagadores valoran la rareza. El coste anual del tratamiento por paciente varió de 755 € a 1.051.956 € (media 100.000 €, mediana 39,303 €). Los resultados muestran una correlación inversa estadísticamente significativa entre el coste anual del tratamiento y la prevalencia de la enfermedad en todos los países (Francia:  $r = -0,370$ ,  $p = 0,002$ ; Alemania:  $r = -0,365$ ,  $p = 0,002$ ; Italia:  $r = -0,340$ ,  $p = 0,002$ ; España:  $r = -0,316$ ,  $p = 0,041$ ; UK:  $r = -0,358$ ,  $p = 0,0004$ ; Suecia:  $r = -0,414$ ,  $p = 0,014$ ; Noruega:  $r = -0,367$ ,  $p = 0,002$ ). Cuando el análisis se centró en las enfermedades ultra raras, existe una correlación más fuerte en todos los países (Francia:  $r = -0,525$ , Alemania:  $r = -0,482$ , Italia:  $r = -0,497$ , España:  $r = -0,531$ , Reino Unido:  $r = -0,436$ , Suecia:  $r = -0,455$ , Noruega:  $r = -0,466$ ; todos  $p < 0,05$  excepto Suecia  $p = 0,077$ ).

#### 4. IMPACTO SOBRE LA SOSTENIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN ESPAÑA EN COMPARACIÓN A OTROS PAÍSES DE LA OCDE

Una vez vistos los aspectos relacionados con el precio, podemos afirmar que en cierto modo, el **coste de oportunidad** del fármaco a evaluar se tiene en cuenta de manera implícita en la mayor parte de los países, en la medida en que su coste de adquisición se compara con el de las alternativas disponibles, si bien no siempre se contemplan otro tipo de costes que podrían ser relevantes en la decisión.

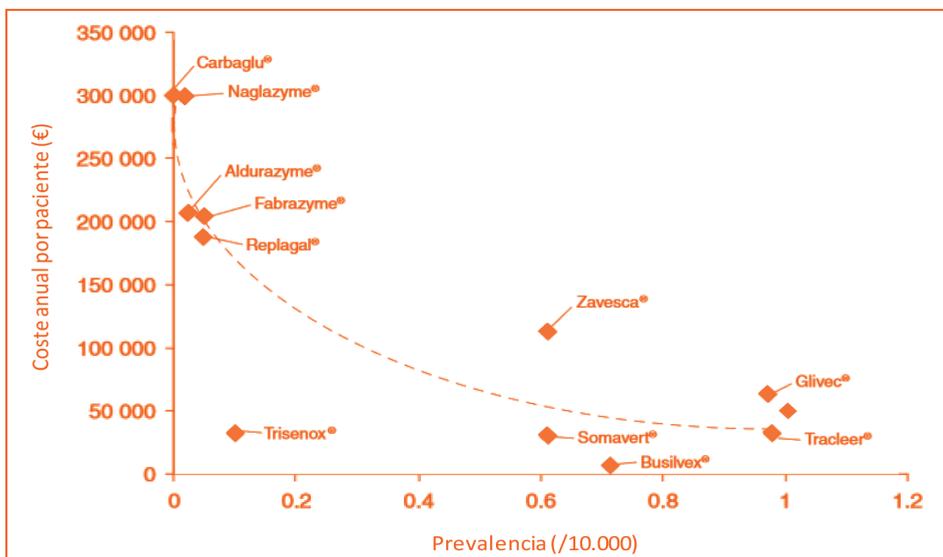
**El precio de los medicamentos huérfanos, especialmente de los ultra-huérfanos, suele ser más elevado que el resto de fármacos.** La explicación al respecto radica en que los MMHH a menudo acarrean mayores costes de I+D, dada la dificultad de reclutar a un número suficiente de pacientes en los ensayos clínicos, donde además el conocimiento sobre la enfermedad suele ser escaso. Además, como para cualquier otro fármaco, el precio de comercialización de los MMHH refleja también el margen necesario para compensar el riesgo que suponen la inversión financiera inicial y los fracasos sufridos a lo largo del proceso de investigación. Por ello, se han ido planteando incentivos a las inversiones futuras en I+D (30). Por otro lado, el valor del fármaco será mayor para las familias de los pacientes si se carece de alternativas terapéuticas (30). De manera análoga, también parece haber una asociación negativa entre el precio del medicamento huérfano y el número de alternativas disponibles (50).

Cómo ya hemos visto, a menor prevalencia de la enfermedad, se asocia un mayor coste del tratamiento (Gráfico 4) (18). Así, “el mayor precio” es una característica inherente a los MMHH. Es más, **los medicamentos ultra-huérfanos suelen ser los de precio más elevado** (9). De hecho, los 10 medicamentos más caros del mercado estadounidense son ultra-huérfanos (30).

El precio de un nuevo MH puede llegar a alcanzar en EE.UU los 450.000 dólares anuales por paciente. El coste promedio de los 100 MMHH más vendidos en ese país en 2016 fue cinco veces superior (140.443\$ anuales por paciente) al de una muestra comparable de fármacos no huérfanos (27.756\$), si bien la diferencia en precios entre ambos grupos se ha reducido durante los últimos años (9).

En la UE, los precios de los MMHH también son relativamente elevados, aunque inferiores a los de EE.UU, en tanto que en la mayoría de mercados farmacéuticos europeos no rige la libertad de precios (51). En todo caso, cabe hacer distinciones

**Gráfico 4.** Relación entre prevalencia de la enfermedad y coste anual del tratamiento por paciente

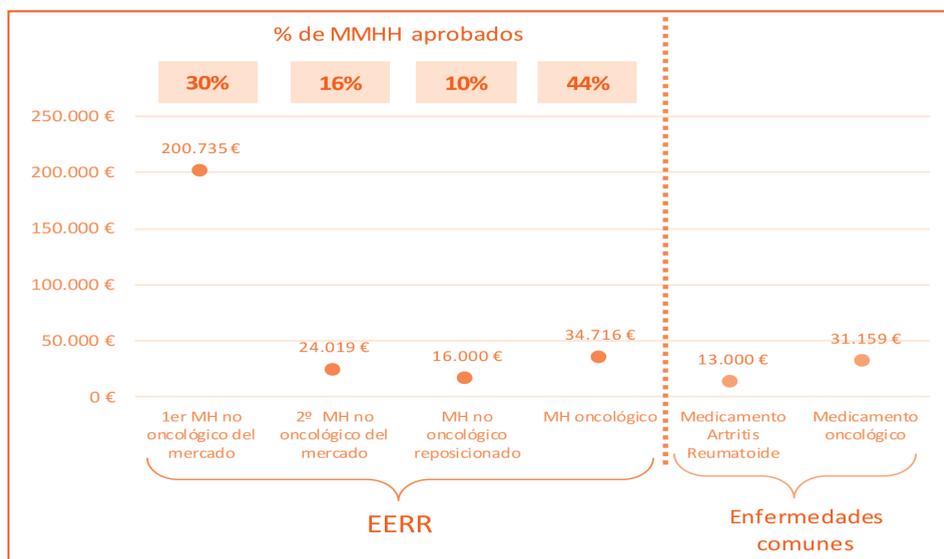


Fuente: Schlander (2009) (18).

entre los MMHH, que pueden agruparse en las siguientes cuatro categorías de medicamentos, con distintos niveles de precios (Gráfico 5) (52):

- Huérfanos no oncológicos sin alternativas terapéuticas en el momento de la aprobación, que representan el 30% del total de MMHH aprobados en la UE hasta 2012. En su mayoría, se dirigen a enfermedades ultra-raras crónicas y degenerativas con circunstancias heterogéneas y poca información sobre la enfermedad. Su precio promedio ronda los 200.000 euros anuales por paciente.
- Los segundos medicamentos huérfanos no oncológicos que entran al mercado tras los MMHH arriba mencionados, y que por tanto comparten su cuota de mercado con MMHH ya existentes. Representan el 16% del total de MMHH aprobados y su precio promedio es ocho veces inferior al del primer MH no oncológico aprobado ( $\approx 24.000$  euros anuales por paciente).
- Huérfanos oncológicos (44% del total), cuyo precio promedio en los cinco principales países de la UE ronda los 35.000 euros anuales por paciente.

**Gráfico 5.** Coste anual promedio de los 4 tipos de MMHH, y comparación con el coste promedio de algunos tratamientos para enfermedades prevalentes, UE-5 2000-2012 (euros anuales por paciente)



UE-5: Alemania, Reino Unido, Francia, Italia y España. Fuente: Rollet (2013) (52).

- Huérfanos reposicionados que, por definición, surgen del desarrollo extendido de una enfermedad prevalente hacia una enfermedad rara (suponen el 10% del total de MMHH). Su precio promedio es de unos 16.000 euros anuales.

Los costes promedio de las últimas tres categorías de MMHH no distan mucho de los costes promedio de otros tratamientos aplicados en el ámbito hospitalario para enfermedades prevalentes, como por ejemplo artritis reumatoide (13.000 € anuales por paciente) o cáncer (31.200 €). Por lo tanto, sólo un 30% de los nuevos MMHH aprobados cuentan con precios elevados.

A nivel europeo se espera un aumento constante en el número acumulado de enfermedades para las cuales se aprobará un medicamento huérfano, con un promedio de un poco más de 5 nuevas enfermedades por año en los próximos 10 años (53). Se observó que el coste anual por paciente de los MMHH existentes varía entre 1.251 € y 407.631 €, con un coste medio de 32,242 € por año (53). Por su parte, el impacto presupuestario de los MMHH es relativamente limitado.

En la UE, suponen entre el 3,3% en el año 2010 y el 4,6% del gasto farmacéutico total en 2016, estimando que este porcentaje permanecerá estable hasta el 202053. En España, se estima que el SNS dedicó en 2012 unos 460 millones de euros a los MMHH (94 de ellos a ultra-huérfanos), lo que representa un 3,2% del gasto farmacéutico (0,66%) (54). Sin embargo, es a nivel hospitalario donde los MMHH pueden suponer un impacto económico considerable, ya que su coste puede superar el 10% del presupuesto farmacéutico de los hospitales, y en algunos hospitales de tercer nivel llegar al 20% (55).

## 5. CONCLUSIONES

Como hemos visto, los precios de los MMHH en España no difieren sustancialmente de los de la UE-5, existiendo una clara relación inversa entre el precio del medicamento y la prevalencia de la enfermedad. Del mismo modo, a nivel agregado el impacto presupuestario de los MMHH sigue siendo relativamente moderado en términos globales, aunque presenta una tendencia creciente en los últimos años. Por otro lado, los tiempos de autorización, comercialización y obtención de precio y reembolso se han reducido muy significativamente en España desde el año 2012.

Las actuales políticas sobre ER se encuentran en una disyuntiva que no acaba de satisfacer a ninguna de las partes. Por un lado, los decisores se enfrentan al dilema de guiarse por criterios de eficiencia o facilitar el acceso a medicamentos esenciales a pacientes en peligro sin alternativas (6). Por otro lado, las empresas se lamentan de que, a pesar de recibir incentivos públicos para desarrollar un nuevo fármaco, el reembolso del producto resultante no siempre es aprobado. Finalmente, los pacientes se quejan de sufrir restricciones de acceso a un tratamiento que en realidad existe.

Cómo decidir la financiación pública de los MMHH es un tema que también divide a la comunidad científica. Así, los decisores deben tratar de buscar un equilibrio entre las necesidades individuales de los pacientes y la asignación óptima de recursos. Por lo tanto, la evaluación económica estándar es una herramienta más que el gestor debe tener en cuenta en el proceso de toma de decisiones sobre MMHH, pero no la única. Debe plantearse qué otros criterios considerar para conciliar la sostenibilidad del sistema sanitario con las preferencias de la sociedad, teniendo en cuenta otros posibles criterios, tales como su efectividad relativa, su grado de innovación, su necesidad médica o su viabilidad económica de una

manera individualizada, además de otros posibles aspectos como la igualdad, la equidad y la solidaridad. Para apoyar esta toma de decisiones, distintos autores han planteado la articulación de una serie de procesos de decisión multi-criterio que plasmen las preferencias sociales (22-24,56-58).

Algunos autores alertan de que el actual sistema de financiación pública de los MMHH es insatisfactorio para la industria, injusto para los pacientes e ineficiente para la sociedad en su conjunto, porque está incentivando a las empresas a desarrollarlos pero el posterior acceso a los mismos está limitado por restricciones presupuestarias (8).

Se supone que los decisores sanitarios deberían realizar recomendaciones basadas en la evidencia que sean racionales, transparentes y predecibles, pero también socialmente responsables y que la sociedad considere legítimas y compatibles con sus restricciones económicas, morales, sociales, legales y políticas.

Al igual que se utilizan las preferencias sociales para no financiar públicamente algunos tratamientos coste-efectivos poco valorados socialmente, como la eliminación de tatuajes, existen otras intervenciones, como los MMHH, con rangos de coste-efectividad por encima de los umbrales estándares que sin embargo la sociedad puede estar dispuesta a financiar por otros motivos (8).

Se han publicado distintas propuestas de articulación del proceso de reembolso de los medicamentos huérfanos, muchas de ellas combinando un enfoque deliberativo con uno algorítmico que pondere los distintos criterios a considerar. También se han puesto en marcha otro tipo de iniciativas, como por ejemplo la publicación de una guía metodológica de evaluación económica aplicada a los medicamentos huérfanos en España, que plantea la utilización de criterios adicionales al de eficiencia (59). En cualquier caso, sería deseable profundizar en la investigación sobre las preferencias sociales existentes en el ámbito de los medicamentos huérfanos en España, en línea con algunos ejercicios empíricos realizados en otros países.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EURORDIS Rare Diseases Europe. Sobre las enfermedades raras. Available at: <http://www.eurordis.org/es/enfermedades-raras>.
2. EURORDIS European Organisation for Rare Diseases. Rare Diseases: understanding this public health priority. (2005).

3. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). *Estudio sobre la situación de necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España. Estudio ENSERio*. (2009).
4. Simoens, S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* 6, 1172–1176 (2011).
5. Drummond, M. F. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth* 14, 16-7 (2008).
6. Drummond, M. & Towse, A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *The European Journal of Health Economics* 15, 335-340 (2014).
7. European Medicines Agency. Record number of medicines for rare diseases recommended for approval in 2014. *News and events* (2015). Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/01/news\\_detail\\_002247.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/01/news_detail_002247.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
8. Karst, K. FDA Law Blog: The 2014 Numbers Are In: FDA's Orphan Drug Program Shatters Records. (2015). Available at: [http://www.fdalawblog.net/fda\\_law\\_blog\\_hyman\\_phelps/2015/02/the-2014-numbers-are-in-fdas-orphan-drug-program-shatters-records.html](http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2015/02/the-2014-numbers-are-in-fdas-orphan-drug-program-shatters-records.html)
9. EvaluatePharma. *Orphan Drug Report*. (2017).
10. Zozaya N, Villoro R, Hidalgo Á & Sarria A. *Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos*. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, 2016.
11. Zozaya, N., Villoro, R & Hidalgo-Vega, A. Evaluación económica y financiación de los medicamentos huérfanos. *Newsrare* 2, 7-16 (2017).
12. McCabe, C., Claxton, K. & Tsuchiya, A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ: British Medical Journal* 331, 1016 (2005).
13. McCabe, C. Orphan drugs revisited. *QJM* 99, 341-345 (2006).
14. McCabe, C., Tsuchiya, A, Claxton, K & Raftery, J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: A comment on Drummond *et al*. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 23, 397-401 (2007).
15. Simoens, S., Cassiman, D., Doooms, M. & Picavet, E. Orphan Drugs for Rare Diseases: Is it Time to Revisit Their Special Market Access Status? *Drugs* 72, 1437-1443 7p (2012).
16. Garau, M. & Mestre-Ferrandiz, J. Access mechanisms for orphan drugs: a comparative study of selected European countries. *OHE briefing* 52, 1-24 (2009).

17. Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., Serrano-Aguilar, P. & others. *Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS*. (FEDEA, 2016).
18. Schlander, M. & Beck, M. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Current Medical Research and Opinion* 25, 1285-1293 (2009).
19. Schlander, M. et al. Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. *J Mark Access Health Policy* 4 (2016).
20. Cohen, J. P. & Felix, A. Are payers treating orphan drugs differently? *Journal of Market Access & Health Policy* 2, 23513 (2014).
21. Zozaya, N, Villoro, R, Hidalgo, A & Sarria, A. *Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos*. Monografía del Instituto de Salud Carlos III (2016).
22. Paulden, M., Stafinski, T., Menon, D. & McCabe, C. Value-Based Reimbursement Decisions for Orphan Drugs: A Scoping Review and Decision Framework. *PharmacoEconomics* 33, 255-269 (2015).
23. Hughes, D. A. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM* 98, 829-836 (2005).
24. Hughes-Wilson, W., Palma, A., Schuurman, A. & Simoens, S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments. *Orphanet J Rare Dis* 7, 74 (2012).
25. Wagner, M., Khoury, H., Willet, J., Rindress, D. & Goetghebeur, M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. *PharmacoEconomics* (2015). doi:10.1007/s40273-015-0340-5
26. Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P. & Rovira, J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International journal of technology assessment in health care* 23, 36-42 (2007).
27. NICE (National Institute for Clinical Excellence). *NICE Citizens Council Report: Ultra Orphan drugs* (2004).
28. McCabe, C., Claxton, K. & Tsuchiya, A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 331, 1016-1019 (2005).
29. Jonsen, A. R. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *L. Med. & Health Care* 14, 172 (1986).
30. Pryde, D. C. & Palmer, M. J. *Orphan Drugs and Rare Diseases*. Royal Society of Chemistry (2014).

31. Picavet, E., Morel, T., Cassiman, D. & Simoens, S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet journal of rare diseases* 9, 62 (2014).
32. Hyde, R. & Dobrovolny, D. Orphan drug pricing and payer management in the United States: Are we approaching the tipping point? *American health & drug benefits* 3, (2010).
33. Stolk, P., Heemstra, H. E., Leufkens, H. G., Bloechl-Daum, B. & Heerdink, E. R. No difference in between-country variability in use of newly approved orphan and non- orphan medicinal products - a pilot study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4, 27 (2009).
34. Gammie, T., Lu, C. Y. & Babar, Z. U.-D. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One* 10 (2015).
35. Tordrup, D., Tzouma, V. & Kanavos, P. Orphan drug considerations in Health Technology Assessment in eight European countries. *Rare Diseases and Orphan Drugs: An International Journal of Public Health* 1, 86-97 (2014).
36. AELMHU. Se desploma el acceso a medicamentos huérfanos en España.
37. Morel, T. *et al.* Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 8, 198 (2013).
38. Cook, R. L. *et al.* Factors associated with initiation and completion of human papillomavirus vaccine series among young women enrolled in Medicaid. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 47, 596-9 (2010).
39. Puig-Junoy, J. & Meneu, R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Ges Clin Sanit* 7, 88-94 (2005).
40. Campillo-Artero, C., Del Llano, J. & Poveda, J. L. Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos? *Farmacia Hospitalaria* 36 (2012).
41. Stafinski, T., McCabe, C. J. & Menon, D. Funding the Unfundable. 28, 113-142 (2010).
42. *Catsalut. Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido).* (2014).
43. Barak, A. & Shankar Nandi, J. Orphan drugs: pricing, reimbursement and patient access. *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing* 5, 299-317 (2011).
44. Orofino, J., Soto, J., Casado, M. A. & Oyagüez, I. Global spending on orphan drugs in France, Germany, the UK, Italy and Spain during 2007. *Applied Health Economics and Health Policy* 8, 301-315 (2010).

45. M, N., B, G., Ja, S. & T, D. Analysis of Orphan Drugs Marketed in Spain during the Period 2010-2015: Epidemiological, Clinical and Economic Characteristics. *Health Economics & Outcome Research: Open Access* 3, 1-10 (2017).
46. Badia, X. & Shepherd, J. *European Commission approved Orphan Drugs between 2012 & 2016. Analysis of P&R situation in Spain*. Omakase COnsulting (2018).
47. Young, K. E., Soussi, I., Hemels, M. & Toumi, M. A comparative study of orphan drug prices in Europe. *J Mark Access Health Policy* 5, 1297886 (2017).
48. Young, K. E., Soussi, I. & Toumi, M. The perverse impact of external reference pricing (ERP): a comparison of orphan drugs affordability in 12 European countries. A call for policy change. *J Mark Access Health Policy* 5, 1369817 (2017).
49. Medic, G. et al. Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. *J Mark Access Health Policy* 5, 1299665 (2017).
50. Michel, M. & Toumi, M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 12, 23-29 (2012).
51. Gammie, T., Lu, C. Y. & Babar, Z. U.-D. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLOS ONE* 10, e0140002 (2015).
52. Rollet, P., Lemoine, A. & Dunoyer, M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet journal of rare diseases* 8, 109 (2013).
53. Schey, C., Milanova, T. & Hutchings, A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J Rare Dis* 6, 62 (2011).
54. Enfermedades raras: un presupuesto nacional evitaría ver a los pacientes como una amenaza. *Redacción Médica* Available at: <http://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia/enfermedades-raras-un-presupuesto-nacional-evitaria-que-los-hospitales-vean-a-los-pacientes-como-una-amenaza-1601>.
55. FEDER. *Derecho de acceso a tratamientos innovadores y medicamentos huérfanos. Jornada ASEDEF*. (2016).
56. Wagner, M., Khoury, H., Willet, J., Rindress, D. & Goetghebeur, M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. *PharmacoEconomics* 1-17 (2015).
57. Gutierrez, L., Patris, J., Hutchings, A. & Cowell, W. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10 (2015).

58. Sussex, J. et al. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value in Health* 16, 1163-1169 (2013).
59. Zozaya, N, Villoro, R, Hidalgo, A, Sanz, A & Grupo de Expertos RADEEV. *Guía metodológica de evaluación económica aplicada a medicamentos huérfanos: recomendaciones del grupo de expertos RADEEV*. Instituto Max Weber (2015).



# ACCESO Y UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES RARAS EN EL CONTEXTO DE LA FARMACIA HOSPITALARIA

---

María Dolores Edo Solsona · José Luis Poveda Andrés



### MARÍA DOLORES EDO SOLSONA

Doctora en Farmacia, Universidad de Valencia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Máster en Educación Sanitaria a Pacientes, Máster en Enfermedades Raras y Máster en Calidad farmacoterapéutica y Seguridad del Paciente, Universidad de Valencia. Miembro del Comité de Calidad y Seguridad del Medicamento del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Actualmente desarrolla su actividad en el hospital mencionado siendo su labor principal la medición de resultados en salud y la búsqueda de medidas de eficiencia en el campo de las enfermedades raras.



### JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria (Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia) y Doctor en Farmacia por la Universidad de Valencia. Máster en Salud Pública y Administración Sanitaria, diplomado en Gestión Clínica, diplomado en Sanidad y diplomado en Farmacoeconomía. Tras acabar su residencia ejerció su labor profesional en diferentes hospitales de Castilla la Mancha y la Comunidad Valenciana (Hospital de Hellín, Hospital de Ontinyent, hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva) hasta que en 1999 pasó a ser Jefe de Servicio de Farmacia en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Desde 2003 es Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia y Director del Área Clínica del Medicamento en este mismo centro. Además, es Presidente de la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Su trayectoria científica está avalada por la numerosas comunicaciones y ponencias en congresos nacionales e internacionales y las decenas de artículos científicos y capítulos de libros.

Los medicamentos huérfanos (MMHH) han adquirido una presencia y protagonismo en los hospitales en los últimos años debido fundamentalmente al incremento del número de MMHH comercializados, todo ello a causa del estímulo legislativo que se produjo tanto en EEUU como en la Unión Europea con el desarrollo de las legislaciones pertinentes. A fecha de febrero de 2018, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) cuenta con 102 fármacos con designación huérfana y autorización de comercialización vigentes. En España este número desciende hasta 81 si tenemos en cuenta los medicamentos con designación huérfana vigente autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), de los cuales, sólo 56 se encuentran comercializados en nuestro país.

Los MMHH adquieren su definición gracias a la baja prevalencia de las enfermedades para las que son prescritos, pero hay dos particularidades fundamentales que los caracterizan:

1. La **elevada incertidumbre que existe sobre la eficacia y efectos adversos**. Se trata de enfermedades donde el número de pacientes que se incluyen en los ensayos clínicos es escaso debido a la baja prevalencia de la enfermedad. A modo de ejemplo, resaltar que la alglucerasa se aprobó en 1991 por la FDA para pacientes con enfermedad de Gaucher con la evidencia de un único ensayo clínico abierto sin grupo comparador que incluyó solo a 12 pacientes que fueron seguidos durante 9 meses (1). Además, existe una mayor laxitud por parte de las agencias reguladoras a la hora de aprobar los MMHH frente a otro tipo de medicamentos. Kesselheim y col. compararon las características de los ensayos clínicos de antitumorales, bien fuesen MMHH o no, concluyendo que los ensayos de MMHH reclutaban menos pacientes, en muy bajo porcentaje eran aleatorizados o doble ciego y muy pocos utilizaban variables de resultado final en comparación con los antineoplásicos no huérfanos (2).
2. El **elevado impacto económico** que tienen, hecho que se atribuye según los laboratorios comercializadores a: el limitado conocimiento de la fisiopatología, la difícil identificación de pacientes afectados, la

heterogeneidad de la enfermedad, la aplicación de tecnologías novedosas para su síntesis y la logística específica para la realización de ensayos clínicos. En 2011 Schey y col. estimaron que el cociente entre el coste de MMHH y el coste farmacéutico total alcanzaría en 2015 una meseta del 5% que se mantendría en 2020 (3). Sin embargo, muchas veces la realidad supera las predicciones y en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe (CSUR de varias enfermedades raras) ese cociente se ha situado en el 18,8% en el año 2017, teniendo 23 MMHH que superan los 300.000 euros anuales.

Estas especiales características hacen que los MMHH requieran de una estrecha vigilancia y control. Surge así, la necesidad de la implicación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en su gestión, dispensación, así como en la realización de un correcto seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con enfermedades raras.

Entre las tareas que se llevan a cabo desde la Farmacia Hospitalaria en relación con los MMHH cabe destacar:

1. Evaluación y selección de medicamentos para ER
2. Gestión y dispensación de medicamentos
3. Atención farmacéutica al paciente con ER
4. Incorporación de medidas de eficiencia
5. Participación en el Grupo de enfermedades raras y medicamentos huérfanos de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)

## 1. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

La evaluación y selección de medicamentos constituye una de las herramientas principales de la política de medicamentos en los centros hospitalarios. Las novedades terapéuticas de interés son estudiadas para determinar si deben incluirse en la Guía Farmacoterapéutica del centro. La toma de decisiones se lleva a cabo en el ámbito de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, operativas desde hace muchos años en la práctica totalidad de la red hospitalaria española.

Los Servicios de Farmacia de los hospitales promueven y participan en la implantación y en el desarrollo de los procesos de selección de medicamentos. Sus actividades se centran en la gestión del conocimiento enfocado en las áreas de búsqueda de información, evaluación crítica de la literatura, análisis comparativo de alternativas terapéuticas, evaluación de la seguridad y farmacoeconomía. Para realizar estas funciones los Servicios de Farmacia de los hospitales han desarrollado sistemas y procedimientos de evaluación y selección.

En esta línea y de la necesidad de una mayor coordinación y colaboración entre los hospitales, nació en 2005 el grupo de trabajo GÉNESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos), en el seno de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). Los principios básicos que han gobernado y gobiernan el grupo son: la independencia del entorno promocional, el rigor científico, la transparencia y la difusión. El estandarte del grupo es el programa MADRE (Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos), constituido por un conjunto de herramientas desarrollado para facilitar el proceso de selección de medicamentos siendo su objetivo facilitar la realización de informes de evaluación de una forma ordenada y sistemática, definiendo para cada una de las fases de la evaluación cuál es la metodología recomendada. Consta básicamente de un modelo estructurado de informe de evaluación y de una aplicación informática con instrucciones y procedimientos, que incluye algoritmos, fórmulas de cálculo y enlaces a fuentes de información. Este programa y la experiencia acumulada de su uso han servido de referente para la elaboración de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) que iniciaron su andadura en la AEMPS en 2013. Actualmente más del 85% de los hospitales utilizan el modelo MADRE para llevar a cabo la evaluación y selección de medicamentos y en la web de la SEFH hay disponibles más de 1.200 informes realizados (4).

Cuando desde la Comisión de Farmacia del hospital se quiere abordar la evaluación de un nuevo medicamento huérfano nos encontramos de nuevo con la escasa evidencia y el elevado coste de adquisición. Así, los estudios coste-efectividad que se realizan sobre los MMHH demuestran que el coste incremental del valor añadido es demasiado alto. Los criterios más utilizados para estas evaluaciones son los marcados por el NICE donde el umbral coste-efectividad para medicamentos tradicionales está entre 20.000 y 30.000 libras por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC), sin embargo si nos ciñésemos a estos criterios llegaríamos a la no financiación pública de muchos de estos tratamientos. En este sentido, el propio NICE hace referencia al principio de solidaridad

definido para las enfermedades ultra-raras (prevalencia inferior a 1 por cada 50.000 habitantes), gracias al cual se considera que al haber menos población que pudiera ser beneficiaria se podría asumir un mayor coste estableciendo un umbral de coste de 200.000 a 300.000 libras por AVAC. Claramente para establecer este coste por AVAC de cada tratamiento se tienen en cuenta otros criterios además de la eficacia como: la rareza de la enfermedad, la severidad de la enfermedad, el nivel de investigación, el nivel de efectividad del tratamiento, la complejidad de la elaboración, las alternativas disponibles, la equidad en el acceso, entre otros (5,6). En conclusión, dada la complejidad de la evaluación en este tipo de medicamentos, se hace necesario que a nivel nacional y europeo se establezcan criterios definidos y consensuados para la evaluación de MMHH con el fin de fomentar la equidad y sostenibilidad del sistema.

## 2. GESTIÓN Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS

La mayoría de los MMHH requieren dispensación desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria, bien desde las unidades de pacientes externos o bien en el hospital de día donde el paciente acude para la administración vía intravenosa del fármaco. Son por tanto, medicamentos de uso hospitalario que según el Real Decreto 1345/2007, se definirían como “aquellos que exigen particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar hospitalario a causa de sus características farmacológicas, por su novedad, o por motivos de salud pública, y se reservan para tratamientos que solo pueden utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados”. Las características de los MMHH antes mencionadas de baja evidencia y alto coste, asociadas a la gravedad de muchas de las patologías huérfanas, los convierten en medicamentos que requieren este tipo de dispensación que garantice una atención farmacéutica integral que permita informar al paciente adecuadamente, evaluar la adherencia al tratamiento y en definitiva medir resultados en salud.

Frecuentemente, nos encontramos con la necesidad de gestionarlos como medicamentos en situaciones especiales a través de la AEMPS, ya sea por ser extranjeros, no tener la indicación aprobada o formar parte de un ensayo clínico. Además, muchos de estos medicamentos están destinados a la población pediátrica, surgiendo en la práctica diaria necesidades de adaptación posológica y de optimización de la preparación para conseguir una mayor eficiencia.

## 2.1. Medicamentos huérfanos en situaciones especiales

El Real Decreto 1015/2009 regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y establece las siguientes definiciones:

- **Uso compasivo de medicamentos en investigación:** utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos. Se trata de un uso de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico.
- **Medicamentos no autorizados en España (antes denominados extranjeros):** utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.
- **Uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas:** utilización de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Es decir Fuera de Ficha Técnica u “*off label*”.

Para los dos primeros grupos de medicamentos es necesario solicitar de forma telemática la autorización de la AEMPS para su acceso e importación, siendo imprescindible: un informe clínico, la evidencia científica que sustente el uso del medicamento para la indicación terapéutica solicitada, el consentimiento informado del paciente y el formulario de solicitud.

Durante el año 2017 en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe se tramitaron 1.891 solicitudes de medicamentos en situaciones especiales de las cuales 424 (22,4%) se correspondían a medicamentos con designación huérfana. La gestión de este tipo de medicamentos supone una enorme tarea en términos burocráticos para los Servicios de Farmacia, pero es clave para facilitar el acceso de los MMHH a los pacientes que los necesitan.

## 2.2. Ensayos clínicos

La investigación básica y clínica sobre enfermedades raras es vital para avanzar en el conocimiento de las diferentes patologías y lograr nuevos tratamientos.

La sexta línea estratégica de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (7), publicada en 2014 y todavía en vigor, hace referencia a la importancia de la investigación y a las diversas estrategias que se han llevado a cabo para fomentarla: 1) creación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) en el seno del Instituto de Salud Carlos III con el objetivo del fomento y ejecución de la investigación clínica y básica, formación y apoyo a la referencia sanitaria e innovación en la atención de la salud en enfermedades raras. 2) Creación de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria, en las que intervenían grupos investigadores y centros de todo el SNS. 3) Constitución del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), uno de los nueve consorcios establecidos por iniciativa del Instituto de Salud Carlos III con el fin de coordinar y potenciar la investigación sobre las ER en España. 4) A nivel europeo los diferentes Programas Marco, concretamente el 7º ha promovido la cooperación transnacional haciendo hincapié en la investigación traslacional, el desarrollo y validación de nuevas terapias, el fomento de la salud y la prevención primaria, así como en la adopción de políticas nacionales y elaboración de planes integrales de atención a las personas afectadas (8). 5) Finalmente cabe destacar la puesta en marcha del “*International Rare Disease Research Consortium*” (IRDiRC), iniciativa promovida por el Consejo de Europa y por Estados Unidos para conseguir en 2020, 200 nuevas estrategias terapéuticas, innovaciones diagnósticas y una base de datos global en base a los registros estatales (9), habiendo aumentado a 1000 el número de nuevas terapias perseguidas en los nuevos objetivos de IRDiRC para 2017-2027.

Las políticas europeas de enfermedades raras y la legislación de MMHH han incentivado mucho la investigación en este tipo de enfermedades siendo responsables del aumento significativo del número de ensayos clínicos de medicamentos con designación huérfana. Según datos extraídos del registro europeo de ensayos clínicos de la Unión Europea (EudraPharm), a fecha de 21/02/2018, el 6,24% (1.181) de los ensayos activos registrados se correspondía a medicamentos con designación huérfana, porcentaje que es más elevado en España, donde alcanza el 9,37% (580).

### 2.3. Fórmulas magistrales

Los pacientes con enfermedades raras tienen muchos problemas con el acceso a nuevos tratamientos, pese al incremento de la investigación que se viene produciendo en los últimos años. En cualquier caso, muchas son las patologías y pocos los medicamentos comercializados, por lo que estos pacientes requieren muchas veces la formulación de principios activos que bien no están comercializados por la industria farmacéutica por su bajo coste o bien tratan de aliviar la sintomatología de las enfermedades que no disponen de tratamientos en el mercado (10).

Además, no debemos olvidar que una gran parte de estas enfermedades (alrededor del 50%) afectan a la población pediátrica, por lo que una vez solucionada la adquisición del medicamento es muy probable que se necesiten dosificaciones o formas farmacéuticas distintas a la original, o bien que sea necesario acondicionar la materia prima para que se adapte mejor a las características del paciente. Por lo tanto, podríamos considerar la formulación magistral de MMHH como una pieza clave en el proceso de utilización de estos fármacos de forma personalizada.

En este sentido, desde los grupos de Farmacotecnia y Pediatría de la SEFH se ha liderado un proyecto en el que se compilan 168 preparaciones para cubrir algunas lagunas terapéuticas en más de 115 enfermedades raras. Se trata de una iniciativa que trata de compartir información y que dicha información sirva como punto de partida y referencia para aquellos hospitales que inicien tratamientos para nuevos pacientes y que a la vez, nuevos tratamientos elaborados en los servicios de farmacia se puedan compartir con el resto de los hospitales de forma ágil (11).

### 2.4. Medicamentos IV que requieren preparación

En este grupo de medicamentos encontraríamos todos aquellos MMHH que son peligrosos y requieren preparación en cabinas de flujo laminar, recogidos en el Documento de Medicamentos Peligrosos del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo (12), para la protección del personal elaborador o aquellos que por su elevado coste o dificultad de acceso se elaboran en los Servicios de Farmacia para optimizar su efectividad y eficiencia.

Para realizar esta tarea, el Servicio de Farmacia requiere unas instalaciones especiales denominadas salas blancas, que deben cumplir la legislación vigente en cuanto a adecuación de instalaciones y procedimientos de trabajo. Todo ello para conseguir las mejores condiciones asepsia y esterilidad con el fin de garantizar la calidad y seguridad de los preparados.

El ejemplo más relevante de MMHH parenterales que requieren preparación en la Farmacia del hospital tal vez sean los citostáticos indicados en las patologías raras oncológicas. Estos fármacos requieren elaboración en sistemas cerrados para evitar el riesgo de exposición del personal elaborador o de la enfermería que administra los antineoplásicos en hospital de día o en la sala de hospitalización. Además, dado el elevado coste de muchos de estos medicamentos se intenta agrupar pacientes para administrarles el tratamiento el mismo día y así poder hacer un aprovechamiento máximo de viales evitando que se desechen los restos que se generarían si cada paciente acudiese a administrarse el tratamiento en días diferentes.

### 3. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON ER

La atención farmacéutica ha sido tradicionalmente definida como la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente (13).

En la atención farmacéutica, el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, siendo clave la identificación de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y la resolución de los resultados negativos asociados a la medicación. En el caso de los MMHH estas actividades son de gran importancia. La escasa experiencia clínica de la que se dispone, unida a la baja prevalencia de estas enfermedades hace que debamos estar alerta ante posibles reacciones adversas o PRM.

Sin embargo, en los últimos tiempos, el rol del paciente frente a su enfermedad se ha modificado desde una posición de consumidor de fármacos y recursos sociosanitarios a un paciente activo con una mayor implicación en la toma de decisiones sobre su propia enfermedad. El paciente activo quiere conocer su enfermedad, las alternativas terapéuticas, el pronóstico, etc., para participar

de manera proactiva con los profesionales sanitarios en el tratamiento de su enfermedad. En este punto, la educación e información al paciente pasa a ser una tarea clave en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con enfermedades raras (14). La continua interacción de los pacientes con el servicio de farmacia, dada la cronicidad de su enfermedad, señala a los farmacéuticos como agentes clave en el desarrollo de iniciativas para la educación del paciente orientadas a fomentar la prevención de efectos adversos e interacciones y mejorar la adherencia de los pacientes.

Además, a este paciente activo o empoderado le ha tocado vivir en la era del auge de las tecnologías de la información y comunicación (TICs), y utiliza las páginas web, los blogs, las redes sociales y las aplicaciones móviles (app), para mantener y mejorar su estado de salud. Esta evolución social y tecnológica con las TICs y las redes sociales es lo que ha propiciado el cambio en el rol del paciente que mencionábamos.

Dado que está muy reconocido que la figura del paciente activo se relaciona con mejores resultados clínicos, tanto a nivel individual como desde el punto de vista del sistema de salud, en los últimos años se han puesto en marcha varias iniciativas que se sirven de las TICs para formar a los pacientes en habilidades, técnicas y competencias que les permitan mejorar su nivel de autocuidado y participar activamente en la toma de decisiones que afectan a su salud. Un ejemplo sería la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia que desarrolla, desde hace años, una estrategia 2.0 que, de forma genérica, denominan “e-UFPE”. Dicha estrategia pretende ser un complemento a la cartera de servicios que la UFPE provee de forma presencial y está constituida por las siguientes herramientas: página web, blog, Facebook, Twitter, canal YouTube y desde febrero de 2017 eDruida. eDruida nace como una iniciativa para el empoderamiento y la formación de ciudadanos y pacientes en el manejo de medicamentos y farmacoterapia. Se trata de un proyecto transversal centrado en aspectos prácticos relacionados con el manejo de los medicamentos, siendo éste un aspecto clave para conseguir los objetivos terapéuticos sea cual sea la enfermedad o el tratamiento. Está dirigido tanto a los pacientes que están recibiendo un tratamiento farmacológico como a sus cuidadores, asociaciones de pacientes y población en general, pretendiendo ser una ayuda práctica en el manejo de la farmacoterapia (15).

## 4. INCORPORACIÓN DE MEDIDAS DE EFICIENCIA

Dada la baja prevalencia de las enfermedades raras y la existencia de fallos de mercado, el precio de los medicamentos huérfanos suele ser elevado, ya que los costes de la innovación deben ser recuperados con ventas a un número reducido de pacientes. Bajo los umbrales estándares de eficiencia, el medicamento huérfano por su elevado precio será muy probablemente clasificado como no coste-efectivo, dificultando el acceso de los pacientes al mismo. Sin embargo y tal como hemos visto, la sociedad y los decisores están dispuestos a ser más laxos en este sentido, considerando algunos criterios alternativos para decidir la introducción de este tipo de tratamientos en el Sistema Nacional de Salud. Por su parte, los laboratorios farmacéuticos que muchas veces se quejan de que a pesar de recibir incentivos públicos para desarrollar un medicamento huérfano, el reembolso del producto resultante de la investigación no siempre es aprobado, tendrán que poner de su parte para contribuir al acceso a la innovación y la sostenibilidad del sistema sanitario (16).

Con este mismo propósito, desde la Farmacia Hospitalaria se trabaja en la búsqueda de medidas de eficiencia dado que los MMHH pueden suponer un impacto económico muy importante en los hospitales, pudiendo superar el 10% del presupuesto farmacéutico de los hospitales, y en algunos de tercer nivel llegar al 20%.

### 4.1. Individualización terapéutica

La individualización terapéutica consiste en ofrecer a cada paciente la máxima probabilidad de obtener una respuesta óptima a su tratamiento, lo que exige tener en cuenta múltiples factores, fundamentalmente relacionados con el paciente (como el genotipo y el fenotipo), la propia patología y el tratamiento, con el fin de intentar alcanzar unos objetivos terapéuticos predefinidos e individualizados por paciente.

En las enfermedades raras la individualización terapéutica es clave, ya que no solo se persigue conseguir unos objetivos terapéuticos determinados para cada paciente, sino que además se pretende reducir el impacto negativo que muchas de estas patologías pueden tener en la calidad de vida de los mismos. De esta manera, ya no solo es necesario conocer bien la patología, o proporcionar al paciente el medicamento correcto a la dosis correcta durante un tiempo adecuado,

sino que tendremos que intentar ser capaces de saber cómo se va a comportar en estos pacientes la patología y predecir quiénes van a responder adecuadamente al tratamiento y quiénes no.

En este contexto, Gras-Colomer y col. aplicaron la monitorización farmacocinética al tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con enfermedad de Gaucher (17). La determinación de la actividad glucocerebrosidasa en leucocitos y la posterior individualización de la dosis mostraron muy buenos resultados, en una prueba piloto con 7 pacientes, consiguiendo mantener la estabilidad clínica de la enfermedad con una reducción media del 33% de la dosis y todo ello con una disminución del impacto económico de más de 450.000 euros/año (18).

Esta propuesta sobre el modelo de individualización posológica puede tener un alto impacto tanto en los pacientes como en el sistema. Se trata de ofrecer al paciente una herramienta más de soporte en la decisión terapéutica, de manera que puedan no solo personalizar la dosis sino tratar de anticipar las valoraciones periódicas de la evaluación de los pacientes. Así mismo, las reducciones de costes contribuyen a aportar a los pacientes el mejor de los tratamientos, efectivo y seguro, sin comprometer la sostenibilidad del sistema.

#### 4.2. Nuevas fórmulas de financiación

Como se ha comentado anteriormente, muchos MMHH llegan al mercado con poca evidencia y elevados precios generando gran incertidumbre de resultados clínicos y económicos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. En este contexto, los acuerdos de riesgo compartido (ARC) o esquemas de pago por resultados constituyen una herramienta de pago e incentivación, en la que la recogida de datos de la práctica clínica real permite minimizar la incertidumbre y maximizar la eficiencia de la gestión y los resultados en salud.

Estos esquemas de financiación no son nuevos en el ámbito de los medicamentos, disponiendo internacionalmente de bastantes ejemplos en los últimos 20 años tal y como muestra una revisión de Carlson y col. donde recogen 437 ARC en todo el mundo (19). A efectos de la experiencia acumulada y la transparencia de los resultados obtenidos, la información más relevante y mejor descrita se sitúa en el *Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, en el NHS y en el modelo italiano. En España, las experiencias de ARC son escasas y se

han producido fundamentalmente en el ámbito hospitalario, destacando la firma del primer ARC español en 2011 en el Hospital Virgen de las Nieves para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Hay que remarcar también la experiencia de Cataluña, la comunidad autónoma más activa en este tipo de pactos, entre Administración, hospitales y laboratorios (20).

Los MMHH son los candidatos perfectos para formar parte de esquemas de pago por resultados (21): tecnologías de alto impacto presupuestario para enfermedades graves de pacientes con necesidades insatisfechas, incertidumbre en cuanto a resultados, cuando la carga de trabajo es asumible y el periodo de recolección de resultados no demasiado dilatado. Es por ello que desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe se han firmado ARC para la adquisición del tratamiento de cuatro enfermedades raras de depósito lisosomal: Hurler, Pompe, Gaucher y Fabry. Algunos de los acuerdos ya han finalizado y otros siguen vigentes. A modo de resumen, comentar que hasta el momento el impacto económico de la implantación del programa de riesgo compartido en nuestros pacientes ha sido muy limitado dado que la efectividad alcanzada ha sido plena en todos ellos. Sin embargo, la decisión de utilizar esquemas de pago por resultados no está fundamentada solo en cuestiones económicas, sino en disipar las incertidumbres de la efectividad de los tratamientos. Sí que cabe destacar que dada la estricta revisión que se les realiza a los pacientes antes de iniciar el tratamiento para establecer las condiciones basales, en nuestro programa se decidió no incluir de forma multidisciplinaria a un paciente con enfermedad de Pompe adulto al que se le prescribió alglucosidasa alfa, lo que supuso un ahorro de unos 300.000 € anuales (22).

### 4.3. Incorporación de genéricos y biosimilares

Según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios de julio 2006, un medicamento genérico es “todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”. Sin embargo, el biosimilar lo define la EMA como “Medicamento de origen biotecnológico producido de acuerdo a las exigencias específicas establecidas por la EMA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que se han mostrado comparabilidad con el medicamento de referencia, una vez que la patente ha expirado”. Son por tanto, conceptos diferentes.

Lo que sí que tienen en común es un precio más reducido respecto a los medicamentos de referencia. Disminuciones que pueden llegar hasta el 50% en el caso de los genéricos y al 25% en los biosimilares. En la década en la que nos encontramos han empezado a finalizar los periodos de exclusividad de los medicamentos con designación huérfana y sus patentes, abriéndose por tanto una era en la que será posible la incorporación de estos medicamentos al mercado con el ahorro que ello supone (23).

A fecha de febrero de 2018, 36 medicamentos con designación huérfana han vencido su periodo de exclusividad de 10 años. De estos 36, de momento sólo 7 tienen genérico comercializado en España. A modo de ejemplo mencionar que el Zavesca® (miglustat) indicado para la enfermedad de Gaucher finalizó su periodo de exclusividad en noviembre de 2012 y en agosto de 2014 se autorizó en España su genérico (Miglustat Accord®). En ese momento el genérico resultaba un 38% más barato que su homólogo de referencia, sin embargo, éste último presionado por la competencia bajó su precio y en la actualidad, el precio de los dos, es el mismo. Por lo tanto, la incorporación de genéricos y biosimilares es una opción muy interesante que contribuye a la sostenibilidad en este tipo de terapias de tan elevado coste.

## 5. GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS DE LA SEFH

Finalmente mencionar el Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras de la SEFH, que inició su andadura en octubre de 2012 con la misión de contribuir a una mejora de la gestión de las enfermedades minoritarias en las que el farmacéutico de hospital pueda ofrecer un valor añadido en el proceso integral de atención al paciente con la finalidad de mejorar los resultados en salud.

Las 8 iniciativas que conforman el plan de acción son: 1) Identificación de la información clave de la enfermedad y su tratamiento, 2) Puesta en común de bases de datos, 3) Definición del proceso de atención a los pacientes, 4) Desarrollo de una plataforma de intercambio de conocimientos, 5) Difusión de *Best Practices*, *Case Studies* y otras publicaciones, 6) Desarrollo de herramientas de gestión, 7) Estudios colaborativos; evaluación de resultados de salud y 8) Desarrollo de modelos de riesgo compartido con la industria.

Uno de los últimos proyectos en los que ha estado trabajando el Grupo es el estudio de investigación cualitativa “Claves para contribuir a la información y

activación de pacientes con enfermedades raras y familiares desde la Farmacia de Hospital” (24). Para tal propósito se configuró un grupo de trabajo que elaboró y pasó una encuesta online a farmacéuticos de hospital a partir de la cual se redactó un informe sobre la situación de los procesos de información y formación a pacientes. Esa misma encuesta se planteó a las asociaciones de pacientes para conocer su percepción en relación con su enfermedad y tratamiento. Finalmente, se obtuvo un listado de recomendaciones desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH). A modo de resumen se podría concluir que los procesos formativos y de activación de pacientes con enfermedades raras son complejos. En esta tarea se hace necesario contar con la perspectiva del paciente y ajustar las intervenciones formativas al perfil y a las necesidades de los pacientes y familiares. Los Servicios de Farmacia tienen la capacidad para liderar el proceso de información a los pacientes con enfermedades raras y garantizar que el contenido sea veraz, experto y respaldado por la evidencia científica. También se detectó la necesidad de modificar la percepción de los SFH entre los pacientes. Pareció clave la comunicación proactiva del rol sanitario de la Farmacia de los SFH en el entorno asociativo, la implicación en sus actividades y la potenciación de la presencia institucional de la SEFH. Los espacios de encuentro y el diálogo entre los farmacéuticos de hospital y las asociaciones son ineludibles en pos de la mejora de la formación y la activación de pacientes con enfermedades raras y sus familiares.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1464-70.
2. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA.* 2011;305(22):2320-6.
3. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:62.
4. Informes GENESIS. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS). Disponible en (último acceso en febrero 2018): <https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
5. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-Based Reimbursement Decisions for Orphan Drugs: A Scoping Review and Decision Framework. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:255-269.

6. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, *et al.* Drug evaluation and decision making in Catalonia: development and validation of a methodological framework based on multi-criteria decision analysis (MCDA) for orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2017;33(1):111-120.
7. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Disponible en (último acceso en febrero 2018): [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_Enfermedades\\_Raras\\_SNS\\_2014.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)
8. 7º Programa Marco. Comisión Europea. Disponible en (último acceso en febrero 2018): [https://ec.europa.eu/research/fp7/pdf/fp7-brochure\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/research/fp7/pdf/fp7-brochure_es.pdf)
9. Objective 2020: 200 new therapies. International Rare Disease Research Consortium” (IRDiRC): Disponible en (último acceso en febrero 2018): <http://www.irdirc.org/rare-diseases-research/current-results-of-research/>
10. Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jan 4;13(1):1.
11. Fórmulas elaboradas para enfermedades raras. Grupo Farmacotecnia de la SEFH. Disponible en (último acceso en febrero 2018): [https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php?option=com\\_content&view=article&id=53&Itemid=48](https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php?option=com_content&view=article&id=53&Itemid=48)
12. Medicamentos peligrosos. 2016. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. Disponible en (último acceso en febrero 2018): <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
13. Consenso sobre atención farmacéutica. 2002. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en (último acceso en febrero 2018): <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/home.htm>
14. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Abt-Sacks A, Toledo-Chavarri A, Brito N, Álvarez-Pérez Y, *et al.* Patient Empowerment and Involvement in Research. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:249-264.
15. eDruida. Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. Disponible en (último acceso en febrero 2018): <http://www.edruida.com/>
16. Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A. Evaluación económica y financiación de los medicamentos huérfanos. *NewsRare.* 2017;3:7-16.
17. Gras-Colomer E, Martínez-Gómez MA, Climente-Martí M, Fernandez-Zarzoso M, Almela-Tejedo M, Giner-Galvañ V, *et al.* Relationship between Glucocerebrosidase Activity and clinical response to Enzyme Replacement Therapy in patients with Gaucher Disease type I. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Feb 8. [Epub ahead of print]

18. Climente Martí M. Ponencia sobre Monitorización de Medicamentos Huérfanos como Elemento de Individualización Terapéutica. Jornadas SEFH de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Abril 2013. Valencia.
19. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(10):1063-1072.
20. Clopes A, Gasol M, Cajal R, Segú L, Crespo R, Mora R *et al*. Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Med Econ*. 2017;20(1):1-7.
21. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Risk sharing agreements: with orphan drugs? *Farm Hosp*. 2012;36(6):455-63.
22. Edo Solsona MD, Amat Díaz M, Martínez-Cercós L, Dalmau Serra J, Poveda Andrés JL. Implantación de un programa de riesgo compartido para terapias de sustitución enzimática en un hospital de tercer nivel. 59 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid 2014.
23. Di Paolo A, Arrigoni E. Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges. *Drugs*. 2018 Feb 20. [Epub ahead of print.]
24. Estudio de investigación cualitativa “Claves para contribuir a la información y activación de pacientes con EERR y familiares desde la Farmacia de Hospital”. Disponible en (último acceso en febrero 2018): [https://www.sefh.es/.../Informe\\_Estudio\\_Investigacion\\_SFH\\_EERR\\_v20160223.pdf](https://www.sefh.es/.../Informe_Estudio_Investigacion_SFH_EERR_v20160223.pdf)

# LA ESTRATEGIA DE ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

---

Paloma Casado Durández



### PALOMA CASADO DURÁNDEZ

Paloma Casado es licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid, especialista en Análisis Clínicos y Máster en Gestión de los Servicios de Salud y empresas Sanitarias, (por la Universidad Complutense de Madrid). Máster también en Gestión Sanitaria (por la Universidad Europea de Madrid).

Cuenta con amplia experiencia en Gestión de la Calidad, tanto en el ámbito del laboratorio como en la calidad asistencial.

Ha desarrollado su trayectoria profesional como directivo Sanitario en distintos Hospitales del SNS. Fue subdirectora Médico del Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela del SERMAS y entre 2011-2014, directora Médico del Hospital Universitario del Henares del SERMAS desde noviembre de 2011 hasta marzo de 2014.

Desde 2014 desarrolla sus funciones cómo Subdirectora General de Calidad e Innovación en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

La relevancia de las enfermedades raras reside no tanto en el número de personas afectadas, sino en el amplio impacto social, económico y sobre la calidad de vida de las personas que la sufren, y no solo ellas, sino también sus familias, debido a la discapacidad que generan. Esto dificulta en la mayoría de los casos el desarrollo de un proyecto vital adecuado para las personas que las sufren.

Se calcula que existen entre 5000 y 8000 enfermedades raras que afectan a un 6-8% de la población en algún momento de la vida. Esto supone para nuestro país una estimación de unos 3 millones de personas afectadas, personas que utilizan múltiples recursos no solo sanitarios sino también sociales. En el caso de los recursos sanitarios es habitual que estén implicados distintos ámbitos asistenciales, así como la necesaria concurrencia de distintas especialidades médicas. En muchas ocasiones las necesidades de las personas que padecen enfermedades raras han de ser cubiertas en distintos ámbitos profesionales, sanitarios y no sanitarios.

Los datos epidemiológicos sobre enfermedades raras se basan en estimaciones, debido a que para calcular el número exacto de personas con enfermedades raras sería necesario un registro sistemático de todos y cada uno de los casos.

Debido al alto impacto no solo sanitario sino social y económico, las enfermedades raras constituyen una prioridad en nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS). Es por eso que en el año 2009 el pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud decidió abordar la Estrategia de enfermedades raras (1).

Las estrategias de salud constituyen un instrumento para mantener y promover la calidad y la cohesión del SNS en un país como España, en el que la gestión sanitaria es competencia de los Servicios Regionales de Salud de las Comunidades Autónomas. Las estrategias definen grandes líneas estratégicas, objetivos estratégicos, y recomendaciones, con el fin de que las comunidades autónomas puedan desarrollar sus planes regionales y desplegar estas estrategias en objetivos operativos y acciones concretas.

En el diseño y definición de las estrategias se cuenta con el apoyo de dos comités: un comité técnico formado por expertos de sociedades científicas y aso-

ciaciones de pacientes, y un comité institucional, formado por representantes de todas las comunidades autónomas. De esta manera a partir de un análisis de situación, se definen las líneas estratégicas, y los objetivos estratégicos con sus recomendaciones correspondientes. Las decisiones son tomadas siempre mediante consenso, en primer lugar, de los expertos (comité técnico), y posteriormente del comité institucional, cuyos miembros son, en definitiva, quienes deben facilitar y promover el cumplimiento y la consecución de estos objetivos en las distintas comunidades autónomas mediante líneas de acción concretas. Una vez que la estrategia se ha definido el borrador es sometido a aprobación por el pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS).

La Estrategia de Enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud fue definida en el año 2009, y fue actualizada en el año 2014. La Estrategia establece un conjunto de 24 objetivos y 155 recomendaciones alrededor de 7 líneas estratégicas que se detallan a continuación. Se ha obviado una enumeración exhaustiva de los objetivos y recomendaciones, con el fin de facilitar la lectura del capítulo.

## 1. LÍNEAS ESTRATÉGICAS

### 1.1. Información sobre enfermedades raras

La información es un elemento clave para mejorar no solo el diagnóstico y la atención sanitaria de las personas afectadas, sino también para detectar y prevenir nuevos casos en la familia. Toda la información que se obtiene apoya el conocimiento sobre las mismas. Para tener información válida es necesario no solo emplear un sistema de codificación unificado, sino también que se pueda compartir el conocimiento sobre su evolución. En muchos casos, este tipo de enfermedades resultan invisibles a los programas de información sanitaria debido, en ocasiones, a una falta de sistemas unificados de codificación y clasificación, y en otras ocasiones a que en la mayoría de estas enfermedades se ven afectados distintos órganos y sistemas, lo cual dificulta su codificación con los sistemas actuales.

Obtener información sobre las enfermedades raras es esencial para profundizar en su conocimiento, al mismo tiempo que dicha información debe estar disponible para las personas y sus familias, fundamentalmente acerca de los recursos existentes, tanto sanitarios como sociales.

Así pues, los dos objetivos estratégicos que se incluyen en esta línea se refieren a la información: por un lado, habilitar información sobre recursos existentes y hacerla accesible para las familias afectadas, y por otro, obtener información epidemiológica que permita el desarrollo de políticas sociales, sanitarias y de investigación.

Se incluyeron, entroncadas en estos dos objetivos, una serie de recomendaciones que van desde ofrecer información específica sobre las enfermedades raras, y sobre los recursos disponibles de atención sanitaria y social, hasta fomentar el desarrollo de registros, promoviendo la coordinación a nivel nacional e internacional.

A este respecto, se han producido hechos importantes que han mejorado, mejoran o mejorarán la información sobre enfermedades raras. Ejemplos de ello son iniciativas internacionales para la mejora de la clasificación de las enfermedades raras, como es, “Orphanet” (2) (base de datos que contiene una relación nominal de enfermedades raras ordenadas alfabéticamente), el proyecto europeo EPIRARE (3) (encargado de crear criterios de calidad para el desarrollo de los registros de enfermedades raras), y el proyecto RD-CONNECT (4) (para la estandarización de datos sobre registros, biobancos, y datos derivados de estudios de secuenciación masiva).

A nivel nacional, la clasificación por niveles de las enfermedades raras, utilizando la clasificación internacional de enfermedades de la OMS, fue utilizada como herramienta de trabajo en el proyecto SpainRDR (5), desarrollado por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII. Precisamente este proyecto, que trataba de definir un diseño de registro de enfermedades raras, ha constituido la base de uno de los hitos fundamentales en nuestro país, que ha sido la creación del registro estatal de enfermedades raras en el año 2015. El 24 de diciembre de 2015 se publica en el BOE el Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. Para su desarrollo y puesta en marcha se constituyó un grupo de trabajo que realizó la elaboración y actualización del manual de procedimientos, formado por las Comunidades Autónomas, Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III y asociaciones de pacientes (Federación Española de Enfermedades Raras y Federación Española de Enfermedades Neuromusculares). El Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud, en su reunión plenaria de 21 de junio de 2017 informó favorablemente el manual de procedimientos del Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR).

Este registro está formado por los registros autonómicos de enfermedades raras, configurándose como un “registro de registros”. Es necesario aclarar que el registro de enfermedades raras se plantea como un registro uno a uno de todos los casos, cada uno de los cuales requiere una validación exhaustiva y sistemática, y para ello se hace imprescindible contar con una ficha que contenga los requisitos que ha de cumplir cada una de las enfermedades para ser registrada correctamente, denominados criterios de validación. Ante la imposibilidad técnica de abordar la totalidad de las enfermedades raras de forma sistemática, se realizó en el seno de este grupo de trabajo una priorización de enfermedades para su validación. Ya se han consensuado los criterios de validación de las 10 enfermedades de las que se recogerán casos en el ReeR durante 2018: fenilcetonuria, fibrosis quística, enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, hemofilia A, displasia renal, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis tuberosa, síndrome de Marfan, y síndrome de Goodpasture.

Por otra parte, y para asegurar la calidad del Registro Nacional, la información ha de ser normalizada y contar con una estructura de datos específica.

Se hace necesario asimismo definir los criterios de acceso a la información, dado que el Registro se plantea como un registro clínico, para su uso con fines epidemiológicos y de gestión sanitaria de las enfermedades raras, y no para su uso con fines de investigación. Tanto en las comunidades autónomas como las asociaciones de pacientes participan también en la definición de estos criterios de acceso a la información.

## 1.2. Prevención y detección precoz

La segunda línea estratégica, está orientada a reducir la incidencia de enfermedades raras, y a reducir la discapacidad asociada a las mismas mediante dos elementos esenciales: la prevención y la detección precoz. La prevención de enfermedades raras se fundamenta en la prevención secundaria, pues son muy pocas las que permiten una prevención primaria. Si bien es cierto que algunos factores ambientales en el embarazo (alcohol, ciertos medicamentos...) pueden ser causantes de ciertas malformaciones congénitas o de cánceres infantiles, es la prevención secundaria y la detección precoz lo que cobra protagonismo en el caso de las enfermedades raras.

Incluye esta línea como objetivos y recomendaciones cómo implantar el consejo previo al embarazo, la farmacovigilancia para detectar anomalías congénitas

asociadas al uso de medicamentos, los suplementos de folato, evitar el consumo de alcohol en el embarazo, y fomentar los estilos de vida saludables, entre otros factores de prevención primaria. Pero sin duda, y teniendo en cuenta que la mayor parte de ellas están determinadas genéticamente, cobra especial importancia la prevención secundaria en las enfermedades raras. Por ello, se incluyen como objetivos fundamentales en esta línea estratégica la mejora del diagnóstico prenatal de las enfermedades raras, y del acceso a pruebas de diagnóstico genético y consejo genético, respecto la prevención secundaria.

En este sentido, entre los objetivos de esta línea estratégica se encuentra el garantizar que cualquier persona susceptible de parecer o que está afectada por una enfermedad genética con riesgo de ser transmitida a su descendencia tenga acceso a un adecuado consejo genético, análisis genético, y diagnóstico genético preimplantacional o prenatal. Un hito fundamental en nuestro país es la posibilidad de acceder a consejo genético y diagnóstico prenatal y preimplantacional, siempre que esté indicado, y esa indicación ha de estar fundamentada en hechos provenientes de la propia historia del paciente, o bien de la historia familiar, previa realización de un árbol genealógico. Y esto siempre respetando la autonomía de la persona, y requiriendo su consentimiento por escrito. Los análisis genéticos incluidos en cartera de servicios comunes deben cumplir una serie de requisitos, que pasan por tener validez analítica y clínica, y haber sido valorados previamente en relación a las implicaciones éticas, sociales, legales, organizativas y económicas en la oferta asistencial pública. En la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud se incluyen los estudios genéticos diagnósticos, pre-sintomáticos, de portadores, para diagnóstico prenatal, preimplantacional, así como los análisis de farmacogenética y de fármaco genómica. Es importante puntualizar que el análisis diagnóstico genético preimplantacional solo se puede realizar en preembriones con alto riesgo de padecer enfermedades genéticas graves, no susceptibles de tratamiento curativo con arreglo a la evidencia científica del momento.

Muy ligada a la prevención secundaria, en esta línea estratégica, se encuentra la detección precoz cuyo objetivo fundamental es evitar o disminuir la discapacidad asociada a la evolución de estas enfermedades en la medida de lo posible, mediante el inicio de un tratamiento y un abordaje precoz no solo farmacológico o dietético, sino también rehabilitador. Por ello, implantar programas de cribado neonatal y agilizar el diagnóstico de sospecha en el ámbito de atención primaria, se incluyen dentro de los objetivos referidos a la mejora en la detección precoz de dichas enfermedades.

La detección precoz de enfermedades fue uno de los temas priorizados y abordados en relación con la actualización y concreción de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (6), habida cuenta que el cribado neonatal poblacional de enfermedades endocrino metabólicas se realizaba de forma muy heterogénea en las CCAA. Los esfuerzos realizados en el seno del CISNS llevaron a que finalmente en 2013 se unificaran para el SNS los Programas de Cribado Neonatal en las distintas CCAA para siete patologías: Hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil coenzima A deshidrogenada de cadena media, deficiencia de 3 hidroxil acil CoA deshidrogenasa de cadena larga, academia glutárica tipo I y anemia falciforme. Además, se creó un sistema de información de cribado neonatal que permitiera monitorizar y medir tanto cobertura como resultados de estos programas poblacionales. Además, desde 2013, contamos con un documento de consenso acerca de la calidad de estos programas: “Objetivos y requisitos de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades metabólicas del SNS”.

Encaminado a la mejora de la eficiencia y sostenibilidad del sistema, una de las recomendaciones de la Estrategia es elaborar protocolos de actuación frente a la sospecha de una enfermedad rara, para facilitar el uso racional de las pruebas de laboratorio.

La atención primaria cobra protagonismo en la detección precoz de síntomas de alerta de muchas de estas enfermedades, síntomas como pueden ser el retraso psicomotor, o signos como malformaciones o alteraciones dismorfológicas. Así, como recomendaciones en este punto se establece la necesaria formación en síntomas y signos de alarma para los profesionales de atención primaria.

### 1.3. Atención sanitaria

Para una correcta atención sanitaria a pacientes con una enfermedad rara, es imprescindible la integración de los niveles asistenciales, que facilite una atención continuada y coordinada entre éstos.

Se recomienda la figura del gestor de casos para garantizar tanto la información como el acompañamiento de los pacientes y sus familias. Es particularmente importante mejorar la transición desde la consulta pediátrica a la consulta de adultos.

Mención aparte requieren las personas con enfermedades raras que carecen de diagnóstico definitivo. En muchas ocasiones estas personas no tienen un diagnóstico durante años, lo cual genera intranquilidad y preocupación en las familias, no solo por la necesaria caracterización de la enfermedad, sino por la incertidumbre sobre si ésta pudiera o no tener un tratamiento conocido, además de la preocupación de la posibilidad de ocurrencia de la enfermedad en otros hijos e hijas.

Todos los esfuerzos que se realicen para facilitar el diagnóstico redundarán en una mejor prevención y detección precoz de la enfermedad en sus familiares y en un mejor abordaje de la enfermedad en la persona afecta. Es por ello que en el pleno del Consejo Interterritorial se aprobó en el año 2016 realizar un estudio piloto para mejorar el diagnóstico genético de personas con sospecha de padecer enfermedades raras y sus familias, que se basa en establecer las rutas asistenciales para facilitar, si lo precisa, el diagnóstico genético. Estas rutas asistenciales pasan por la orientación indispensable del genetista que realice el estudio inicial de la persona y su familia y decida el tipo de prueba de laboratorio que requiere el diagnóstico de esta enfermedad. Para ello se dispuso de una dotación de 800.000 € para todo el sistema. Los resultados de la definición de estas rutas asistenciales en las CCAA serán presentados al pleno del CISNS durante 2018.

No obstante, e independientemente de que se conozca o no la etiología o el diagnóstico de la enfermedad, potenciar el tratamiento integral de estas personas, y el abordaje precoz, especialmente en lo que respecta a la rehabilitación, son esenciales para optimizar, conservar o mantener las capacidades residuales (físicas, sensoriales y/o cognitivas), pues más allá del abordaje farmacológico, el tratamiento de la mayor parte de los pacientes se beneficia de una rehabilitación temprana. Es este otro de los objetivos estratégicos incluidos en la línea de asistencia sanitaria.

Garantizar la atención psicológica a estas personas, es imprescindible en la atención sanitaria, debido al altísimo impacto en la calidad de vida de la persona y su familia, ya que la mayoría de las ocasiones, y por la discapacidad ocasionada, el proyecto vital queda truncado.

Por todo lo anteriormente expuesto, que resume los objetivos y recomendaciones de la tercera línea estratégica, y para mantener la calidad de la atención prestada a las personas, es particularmente importante en las enfermedades raras hacer efectiva la concentración de los casos, basada en la experiencia y conocimiento

fundamentalmente, pero también en los recursos humanos y tecnológicos disponibles, con el fin de conseguir la atención integrada y multidisciplinar que requieren estas personas. Esta es la filosofía con la que se inicia lo que se denominó en 2006 el proyecto CSUR (RD 1302/2006 por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del sistema nacional de salud), en el seno del cual se ha priorizado la detección de centros servicios y unidades de referencia orientados a enfermedades raras. Así, hasta el momento desde el Ministerio se han designado Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) para la atención de patologías y procedimientos relacionados con la reconstrucción del pabellón auricular, el glaucoma congénito, las alteraciones congénitas del desarrollo ocular, los tumores oculares en la infancia, la queratoplastia penetrante en niños, los trasplantes infantiles, la ortopedia infantil (tan importante en enfermedades neuromusculares, malformaciones congénitas, displasias óseas y grandes alargamientos de miembros), la arritmología pediátrica, las cardiopatías congénitas y cardiopatías familiares, los síndromes que cursan con epilepsia refractaria, las ataxias y paraplejías hereditarias, la neurocirugía pediátrica, las enfermedades raras que cursan con trastornos del movimiento y los trastornos complejos del sistema nervioso autónomo. Durante 2017 se han designado CSURs, además, para cánceres raros, mastocitosis, enfermedad renal infantil grave y tratamiento con diálisis, trastornos hereditarios de la queratinización y epidermolisis ampollosa hereditaria (7). Es importante destacar que el hecho de que existan CSUR no implica la atención continua y completa del paciente en dichas unidades, sino que éstas actúen como consultoras, responsables de la realización de ciertos procedimientos a lo largo de la historia de la enfermedad.

Estrechamente relacionadas con los CSURs se encuentran las Redes Europeas de Referencia (ERN). En la primera convocatoria y única llevada a cabo en 2016 se han aprobado 24 redes, todas ellas relacionadas con enfermedades raras: enfermedades óseas raras (ERN BOND), anomalías craneofaciales y enfermedades craneofaciales y otorrinolaringológicas raras (ERN CRANIO), enfermedades endocrinas raras (Endo-ERN), epilepsias complejas y raras (ERN EpiCARE), enfermedades renales raras (ERKNet), enfermedades oftalmológicas raras (ERN EYE), anomalías hereditarias y congénitas raras (ERNICA), enfermedades respiratorias raras (ERN LUNG), enfermedades neurológicas raras (ERN-RND), enfermedades dermatológicas raras y no diagnosticadas (ERN Skin), cánceres raros en adultos (ERN EURACAN), enfermedades hematológicas raras (ERN EuroBloodNet), enfermedades neuromusculares raras (ERN EURO-NMD), síndromes genéticos con riesgo tumoral (ERN GENTURIS), enfermedades cardíacas poco comunes y

raras (ERN GUARD-HEART), malformaciones congénitas raras y discapacidades intelectuales raras (ERN ITHACA), trastornos metabólicos hereditarios raros (MetabERN), cáncer pediátrico (hemato-oncológico) (ERN PaedCan) y enfermedades hepáticas raras (ERN RARE-LIVER) (8). España participa en 17 Redes Europeas de Referencia con 42 CSURs.

La esencia por tanto de la asistencia sanitaria en el caso de las enfermedades raras es facilitar la orientación temprana y constante a las personas que las sufren y sus familias, concentrar los casos en unidades de más experiencia para aprovechar el conocimiento generado, y proveer de la necesaria atención integral y multidisciplinar que requieren.

#### 1.4. Terapias

La línea estratégica 4 se refiere a las terapias, como línea prioritaria para garantizar la accesibilidad en tiempo y forma a los tratamientos apropiados. El uso de medicamentos huérfanos es en la mayoría de las enfermedades raras la única posibilidad terapéutica, muchos de ellos con una efectividad limitada. Pero esta línea incluye no solamente el empleo de medicamentos huérfanos, coadyuvantes y productos sanitarios, sino también el fomento del uso de terapias avanzadas, dado que en la mayoría de las enfermedades raras no exige tratamiento farmacológico conocido, y es el uso de terapias avanzadas la única posibilidad de retardar el curso de la enfermedad. Se obvia una descripción y referencias en este capítulo a los medicamentos huérfanos, debido a que ya son tratados en otro capítulo de esta publicación. Sí se destacan los objetivos y recomendaciones que contiene la Estrategia acerca de los medicamentos huérfanos, que en muchas ocasiones constituyen la única esperanza de paliar o disminuir los síntomas y las consecuencias de la enfermedad en las personas que la padecen.

Los dos objetivos que contempla la Estrategia relativos a medicamentos huérfanos se refieren a la garantía en el acceso, por un lado, y por otro a la investigación y el desarrollo de medicamentos huérfanos y tratamientos de alta complejidad. Un total de 23 recomendaciones se contemplan para ayudar a cumplir estos dos objetivos, que abarcan desde facilitar información a los pacientes, hasta optimizar los plazos en el procedimiento de autorización de estos medicamentos, promoviendo su uso en condiciones de equidad de acceso en todo el SNS. Como terapias avanzadas se incluyen la terapia celular y la medicina regenera-

tiva, que son una vía para proporcionar soluciones terapéuticas a situaciones que carecen de tratamiento en la actualidad o que suponen una mejora para el tratamiento disponible. Se incluyen entre las terapias avanzadas los productos de terapia génica, de terapia celular somática, y productos de ingeniería tisular. En el seno del Instituto de salud Carlos III fue creada la Subdirección general de investigación en terapia celular y medicina regenerativa, para armonizar los intereses de la investigación en este tipo de terapias, con sus implicaciones éticas y legales. A nivel europeo la autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada se realiza de forma centralizada para toda la unión europea en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que cuenta con un comité de terapias avanzadas. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) participa activamente en este comité, y a nivel nacional es quien autoriza los usos compasivos de medicamentos de terapia avanzada para pacientes y patologías que carecen de otras alternativas. En todo caso, para que una terapia celular se pueda utilizar clínicamente es necesario que se demuestre su calidad, eficacia y seguridad a través de modelos preclínicos y clínicos. Se incluyen en la Estrategia una serie de recomendaciones para el acceso seguro de las personas a terapias avanzadas, entre las que se incluye no solamente el fomento de la investigación con este tipo de terapias sino también, y de forma muy especial, el fomentar la difusión de la información a los pacientes y sus colectivos.

### 1.5. Atención sociosanitaria

Como se ha expuesto desde el principio las enfermedades raras, además de la morbilidad ocasionada, provocan un elevado grado de discapacidad y dependencia por lo que precisan de cuidados prolongados y atención sanitaria y social. La atención sociosanitaria está recogida en el artículo 14 de la ley 16/2003 de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, y comprende el conjunto de cuidados destinados a aquellas personas enfermas, generalmente con carácter crónico, y personas con discapacidad que por sus especiales características pueden beneficiarse de la actuación simultánea y sinérgica de los servicios sanitarios y sociales con el fin de aumentar su autonomía, paliar sus limitaciones o sufrimientos y facilitar su reinserción social. Por otra parte, la ley 39/2006, de promoción de la autonomía personal y atención a las personas en situación de dependencia, asigna a las comunidades autónomas la competencia de establecer los procedimientos de coordinación sociosanitaria creando en su caso los órganos de coordinación que procedan para garantizar una efectiva atención.

Por tanto, la valoración de la discapacidad y de situaciones de dependencia corresponden a órganos especializados de las comunidades autónomas, si bien existen dos decretos que unifican a nivel estatal los procedimientos y los baremos de valoración de estas situaciones: el Real Decreto 504/2007 de 20 de abril y el Real Decreto 174/2011 de 11 de febrero.

La estructura legislativa origina el derecho a una serie de prestaciones económicas que son fundamentalmente prestaciones de seguridad social en cuanto a invalidez, prestación por hijas e hijos a cargo y subsidios, prestaciones de asistencia social (ayudas para cuidados rehabilitación y tecnologías de apoyo), y beneficios fiscales. Cabe destacar el Real Decreto 1148/2011 para la aplicación y desarrollo, en el sistema de la Seguridad Social, de la prestación económica por cuidado de menores afectados por cáncer u otra enfermedad grave. Esta prestación pretende compensar la pérdida de ingresos que sufren las familias por la necesidad de tener que cuidar de manera directa continua y permanente de familiares con este tipo de enfermedades.

Pero esta gran morbilidad que generan las enfermedades raras hace que el impacto no se restrinja a la salud, y al ámbito social, sino que afecta a la totalidad de los ámbitos de la persona: particularmente importante es el impacto en el medio escolar, pues la afectación ocurre desde edades muy tempranas de la vida, y en ciertos casos se prolonga de forma crónica, por lo que su afectación en el ámbito laboral también ha de ser tenida en cuenta. La legislación española contiene normas para la promoción y apoyo a la inserción laboral de personas trabajadoras con discapacidad.

No hay que olvidar la red de recursos que proporcionan apoyo informal. Se incluye aquí el papel que desarrollan las ONGs, que desarrollan un papel de apoyo información orientación educación empleo y atención a estas personas y sus familias. En nuestro país es encomiable la labor del voluntariado como esencial apoyo en programas de ocio y atención a estos niños y niñas y sus familias.

Contempla la Estrategia en la línea de atención sociosanitaria, como objetivo, coordinar los distintos organismos e instituciones para la atención de las enfermedades raras, para que las necesidades socioeconómicas, laborales, educativas, de ocio y técnicas sean adecuadamente atendidas. Y para su consecución enuncia una serie de 12 recomendaciones, que incluyen la creación de mecanismos de coordinación inter departamental, la colaboración en la elaboración de guías para la adaptación de los puestos de trabajo, la creación de programas

de atención específicos para personas en el ámbito rural, así como garantizar la respuesta educativa con alternativas a la escolarización (programas de aulas hospitalarias, de atención educativa en domicilio, educación inclusiva etc.) para los menores que no puedan seguir el proceso de escolarización habitual.

Respecto a la integración social, existe una recomendación en la Estrategia de fomentar estructuras o centros que contemplen las necesidades de respiro para las familias que tienen a su cargo personas afectadas por enfermedades raras (centros residenciales, pisos tutelados, ingresos temporales). Y de esta manera, en el año 2009 se crea el centro de referencia estatal de enfermedades raras y sus familias en Burgos, centro CREER, perteneciente al Ministerio de Sanidad Servicios sociales e Igualdad cuya función es impulsar la coordinación y la cooperación entre los distintos servicios o unidades que atienden las necesidades de personas con enfermedades raras y sus familias, así como facilitar la cooperación entre el sector público y el movimiento asociativo. Este centro desarrolla servicios de referencia, recursos para investigación, estudio y conocimiento de las enfermedades raras, y formación de las y los profesionales que trabajan en este sector. Además, tiene el cometido de generar y difundir buenas prácticas en la atención sociosanitaria a enfermedades raras. Se desarrollan en el centro actividades a lo largo del año como encuentros entre familias que les permitan compartir e intercambiar impresiones, y contar con profesionales o personas expertas para aprender a afrontar la enfermedad y mejorar las habilidades en su atención y su autonomía personal. Proporciona además un servicio de información y asesoramiento a las familias, y organiza actividades orientadas a proporcionar un respiro familiar.

Pero sin duda alguna, si hay algo especialmente importante en las enfermedades raras, es el papel de la sensibilización social. Aumentar el conocimiento de las enfermedades raras y la sensibilización en todos los ámbitos, no solamente de los profesionales de la salud, sino de los de la educación y de la ciudadanía en general, contribuye a hacer visibles estas enfermedades, a comprenderlas, a conocer su repercusión en la vida de quienes la padecen, y por lo tanto a poder abordarlas desde todos los puntos de vista.

Por otra parte, potenciar el asociacionismo y el voluntariado constituye otro de los objetivos dentro de esta línea estratégica de atención sociosanitaria, donde la participación del paciente, de su familia, y de las asociaciones de pacientes en las decisiones que afectan a su salud y a su vida, es una pieza clave en la mejora continua de la calidad asistencial.

## 1.6. Investigación

En el abordaje de las enfermedades raras es esencial un diagnóstico y tratamiento precoz, cuando existe, pero en el caso de que no exista un tratamiento conocido, las personas que padecen enfermedades raras y sus familias ven como única esperanza la investigación. Mantener la investigación en enfermedades raras es por tanto una línea estratégica que contiene objetivos encaminados a apoyar las iniciativas en la investigación no solo epidemiológica sino clínica, básica y traslacional sobre enfermedades raras, para lo cual se hace necesario mantener y mejorar las estructuras y los instrumentos necesarios para el desarrollo de la investigación en estas enfermedades, promoviendo redes de investigación, grupos de excelencia en investigación, que trabajen de forma coordinada, compartiendo casos y conocimiento. La dispersión en equipos pequeños de investigación que no trabajen coordinadamente perjudica el conocimiento necesario para poder descubrir nuevas dianas terapéuticas basadas en tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos. Así se incluyen recomendaciones relativas a potenciar la investigación en el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), en el Consorcio CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), RETICS y plataformas relacionadas con enfermedades raras fomentando la investigación cooperativa. Y esta cooperación ha de extenderse tanto a nivel nacional como internacional estimulando la participación en actividades de investigación a nivel europeo.

Contiene esta línea estratégica recomendaciones en torno a mantener y potenciar las líneas de investigación relativas a: epidemiología descriptiva y analítica, para poder conocer la historia natural de la enfermedad; caracterización de los mecanismos hereditarios, que incluya la investigación genómica, metabolómica y proteómica, para poder encaminarnos a la medicina personalizada y la medicina de sistemas en el ámbito de las enfermedades raras. Todo ello, sin olvidar estudios de investigación que profundicen en la calidad de vida, en el análisis de los procesos asistenciales y sociales, y en la evaluación de terapias y tecnologías sanitarias.

## 1.7. Formación

Incluye esta línea estratégica objetivos en torno a la formación tanto de profesionales en pregrado, postgrado y formación continuada, como de pacientes, familiares y personas cuidadoras.

Si, tal como se ha enunciado en el apartado de atención (línea estratégica 5), el abordaje precoz de estos enfermos es esencial en muchas ocasiones para evitar la discapacidad, se entiende que una detección precoz desde la puerta de entrada al sistema, esto es, la atención primaria, cobra especial relevancia la detección de síntomas y signos que pueden hacer sospechar de una enfermedad rara en este ámbito asistencial. Así la Estrategia incluye recomendaciones de formación continuada de profesionales de atención primaria y hospitalaria, promoviendo su rotación en los centros servicios y unidades de referencia de enfermedades raras, en el centro CREER y en el IIER. Incluye una recomendación especial en cuanto a la formación: fomentar el contacto de las y los profesionales sanitarios con las personas afectadas por enfermedades raras y sus familias durante el curso de estas actividades formativas. Las actividades formativas han de ir encaminadas al intercambio de estándares, procedimientos armonizados, y guías de buenas prácticas entre otros.

Cobra especial relevancia en el apartado de formación, el empoderamiento de pacientes y de sus familias en la gestión de su propia enfermedad, en el autocuidado, y en la prevención de situaciones de dependencia. Es por eso que también esta línea incluye un objetivo dedicado a la formación y empoderamiento de pacientes familiares y cuidadores, una de cuyas recomendaciones se refiere a promover recursos formativos dentro del marco de la red de escuelas de salud para la ciudadanía (9) del SNS, y del Centro CREER, lugar diseñado y adaptado para poder facilitar un entrenamiento práctico en el cuidado y la atención de personas con enfermedades raras.

Una vez expuestas las líneas estratégicas, con sus objetivos y recomendaciones, es obvio que todo ello debe desplegarse en acciones concretas. Pero, si bien el despliegue de la Estrategia corresponde es una mayoría a las comunidades autónomas, desde el gobierno central se pueden y deben impulsar acciones en torno a la cohesión del sistema, tal como son crear el registro de enfermedades raras, impulsar acciones para unificar los criterios de cribado neonatal, definir protocolos comunes, diseñar guías de práctica clínica, detectar buenas prácticas (y luego difundirlas y replicarlas), y todas las actuaciones que aun estando en el ámbito competencial de las comunidades autónomas, requieren de la necesaria coordinación y cohesión del sistema para ofrecer a los ciudadanos y ciudadanas un sistema Nacional de salud de calidad, cohesionado y con un acceso en condiciones de equidad.

Las estrategias establecen líneas generales de lo que hay que hacer, pero el cómo hacerlo corresponde tanto a los servicios regionales de salud como a

los diferentes servicios hospitalarios, o áreas Integradas de salud, o centros de atención primaria. El liderazgo para ello lo ostentan las distintas consejerías de las comunidades autónomas, pero en no pocas ocasiones aparece un liderazgo “*bottom-up*”, impulsado por profesionales, que en muchas ocasiones consiguen buenos resultados sobre la calidad de vida de las personas que sufren enfermedades raras y sus familias. Con el fin de detectar este tipo de actuaciones, en marzo de 2013 el CISNS aprobó un procedimiento común de identificación y recogida de Buenas Prácticas (BBPP) en el SNS. En el marco de la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS se presentaron 69 propuestas de BBPP de las que 8 experiencias fueron aprobadas en 2014 como Buenas Prácticas procedentes de Asturias, Cantabria, Cataluña, Galicia, Navarra y País Vasco. Estas buenas prácticas versan sobre temas que aborda la Estrategia, y van desde recursos de información sobre enfermedades raras, a programas de integración. Las buenas prácticas son una forma excelente de poner en realidad los objetivos y recomendaciones que establece la Estrategia, con el extraordinario valor que proporciona la experiencia (10).

Pero una vez detectadas las buenas prácticas, la clave es conseguir su replicación en el resto de servicios y unidades del sistema Nacional de salud. Esta es la razón por la que en el año 2016 se inició la elaboración de una guía de replicación orientada a ayudar a los distintos servicios y unidades a copiar estas prácticas con un método que incluye el análisis de situación de los recursos necesarios entre otros, además de un plan de despliegue y análisis posterior. En muchas ocasiones, la replicación de las buenas prácticas puede partir incluso de los propios servicios y unidades concretas, pero sin duda alguna, es necesaria la implicación de las personas que se encuentran en distintos ámbitos de decisión, tanto política como en el ámbito de la gestión sanitaria. El reto aquí es conseguir que una buena práctica se transforme en una práctica habitual, lo cual sin duda mejorará la calidad asistencial que ofrecemos a las personas que sufren enfermedades raras y sus familias.

La Estrategia en enfermedades raras del sistema Nacional de salud es una muestra de trabajo colaborativo de todos los agentes implicados de alguna manera en la gestión de este tipo de enfermedades, incluidas de forma muy relevante las personas que la sufren y sus familias. Pero para que las recomendaciones se pongan en práctica, y se consigan los objetivos de cada una de las líneas estratégicas, es necesario definir acciones concretas para estos agentes dentro del ámbito de sus respectivas competencias. Solo mediante la concurrencia de todas las personas implicadas, y de su compromiso para poner en práctica las

recomendaciones establecidas, conseguiremos avanzar en el conocimiento, en la detección precoz, en la prevención de la discapacidad, en el abordaje integral que requiere este tipo de patologías, y, en definitiva, en la mejora de la calidad de vida de las personas que sufren enfermedades raras y sus familias.

## 2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_Enfermedades\\_Raras\\_SNS\\_2014.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)
2. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
3. <http://www.epirare.eu/>
4. <https://rd-connect.eu/>
5. <https://spainrdr.isciii.es>
6. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
7. <https://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/home.htm>
8. <https://webgate.ec.europa.eu/ern/>
9. <http://www.escuelas.msssi.gob.es/>
10. <https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP.htm>

# **EL ABORDAJE INTEGRAL DE LAS ENFERMEDADES RARAS**

---

**Encarna Guillén Navarro**



**ENCARNA GUILLÉN NAVARRO**

Doctora en Medicina (Salud Pública y M. Preventiva), Universidad de Murcia. Especialista en Pediatría y áreas específicas. Fellowship in Clinical Genetics, New York University Medical Center.

Expresidenta de la Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología. Exconsejera de Sanidad de la Región de Murcia.

Jefa de Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. Profesora acreditada Titular (ANECA). Universidad de Murcia. Jefa del grupo de investigación de Genética Clínica y ER. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria. IMIB-Arrixaca. Murcia. CIBERER-ISCIII. Miembro del Comité de Expertos de FEDER.

Como ya se ha descrito anteriormente, las enfermedades raras (ER) son un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades, aunque cada una de ellas afecta a un número reducido de personas (1). La Unión Europea (UE) define a las ER como aquellas enfermedades que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes (2). Esta cifra puede parecer insignificante, pero si tenemos en cuenta que existen entre 6.000 y 8.000 ER diferentes y que, en su conjunto, afectan a un 6%-8% de la población (3), entonces las ER pasan a convertirse en un verdadero *problema de salud pública*. En España se calcula que hay más de 3 millones de personas afectadas. En la Región de Murcia, según los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIER) la prevalencia global de ER es de 515,2 casos por 10.000 habitantes (4). Las características de estas enfermedades y su prevalencia hacen que su impacto en el sistema sanitario también sea creciente (5).



**Figura 1.** Publicaciones de ER en la Región de Murcia.

## 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS ER

La mayoría de ER son enfermedades complejas y crónicas que cuentan con escasos tratamientos eficaces (1). Generan una gran morbilidad y un alto grado de discapacidad y/o dependencia y precisan de cuidados prolongados e interven-

ciones multidisciplinares. Se estima que el 80% de las ER son de origen genético, por lo que existe riesgo de recurrencia familiar y puede haber más de un afectado de una misma ER en una familia. Todo ello hace que las ER tengan un impacto global en la vida de las personas que las padecen y en sus familias, no sólo en el ámbito estrictamente sanitario sino también en el social, educativo, laboral y económico; precisando un abordaje integral para mejorar su calidad de vida.

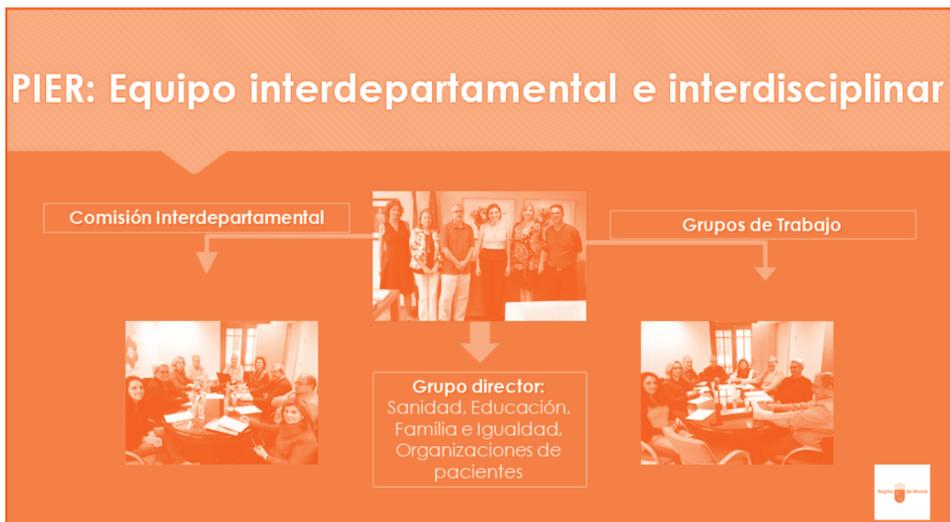
El tiempo medio para el diagnóstico de una ER es aproximadamente de cinco años y en este proceso la mitad de los pacientes reciben al menos un diagnóstico incorrecto. La falta de conocimiento específico sobre ER, la escasez de estrategias específicas de Medicina Genómica, de especialistas en Genética Clínica y de servicios multidisciplinares adecuadamente dotados es, en parte, responsable de este retraso diagnóstico de los afectados. Cuando se llega a un diagnóstico, la mayoría de pacientes carecen de una atención integral y coordinada y menos del 10% de los pacientes cuentan con tratamientos específicos (6,7), lo que subraya la importancia de la investigación y del avance en políticas socio-sanitarias efectivas y eficientes en el ámbito de las ER.

## 2. POLÍTICAS A NIVEL EUROPEO, NACIONAL Y REGIONAL DE ER Y PAPEL DEL MOVIMIENTO ASOCIATIVO

Las asociaciones de pacientes, en las últimas décadas han contribuido a la sensibilización de los ciudadanos, al impulso de iniciativas políticas y al desarrollo de programas de atención integral en los distintos países. La organización nacional americana para enfermedades raras (NORD; *National Organization for Rare Disorders*) logró a través del Congreso un cambio legislativo para favorecer el desarrollo de medicamentos huérfanos (*The US Orphan Drug Act* de 1983) y este hecho animó a otros países a avanzar en este campo (8). El Parlamento Europeo aprobó el *Reglamento sobre medicamentos huérfanos* en 1999. Francia fue el primer país europeo que publicó un *Plan Nacional para ER en 2004* (9). Este plan sirvió de modelo para la redacción de la *Recomendación del Consejo de Europa relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras* (2009/C 151/02) (3), con una visión mucho más amplia, alentando la adopción e implementación de estrategias o planes que dieran una respuesta más global a las necesidades de los pacientes. Estas recomendaciones incluían información, sensibilización, apoyo a la investigación, desarrollo de centros de experiencia, implementación de una infraestructura sanitaria fuerte y el empoderamiento de los pacientes.

España, fue uno de los países pioneros en seguir esta Recomendación y aprobó la *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS)* en junio de 2009 (10) estructurada en 7 líneas estratégicas. Fue el resultado de un trabajo coordinado entre el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, las Comunidades Autónomas (CCAA), las sociedades científicas relevantes en la materia y las asociaciones de pacientes. Esta estrategia fue actualizada en 2014 (11) y en este periodo diversas CCAA han puesto en marcha planes específicos.

Recientemente se aprobó el *Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (PIER-RM)* que apuesta por la atención integral, transversal, multidisciplinar y coordinada en el ámbito sanitario, social, educativo, laboral y asociativo (12). El Plan es resultado del trabajo multisectorial de profesionales de las Consejerías de Salud, Familia e Igualdad y Educación, de las administraciones locales, así como de las asociaciones de pacientes incluidas en FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) (Figura 2). Este plan nos va a servir de base para exponer el modelo de atención integral en ER.



**Figura 2.** Trabajo multisectorial para la elaboración del Plan Integral de ER en la Región de Murcia (PIER-RM).

### 3. ABORDAJE INTEGRAL DE ER: PIER-RM COMO MODELO

El modelo de atención integral de ER reflejado en el PIER-RM (12) coloca al paciente en el centro de todas sus acciones (medicina personalizada) a través de 10 líneas estratégicas fundamentales (Figura 3), que son:



**Figura 3.** Líneas estratégicas del PIER-RM.

#### 3.1. Epidemiología

El conocimiento exacto del número, localización geográfica, tipo y gravedad de las ER es determinante para la planificación de recursos de acuerdo a las necesidades esperadas de los pacientes; por ello uno de los objetivos principales debe ser la adecuada codificación de las ER, la mejora permanente de los registros y su validación continua.

#### 3.2. Información

Es imprescindible garantizar una información fácilmente accesible, de calidad y actualizada de las ER, para profesionales y ciudadanos, en el ámbito sanitario, educativo, social y laboral. Ello impactará positivamente en el empoderamiento de los pacientes en el autocuidado y el de todos los agentes implicados en la

toma de decisiones. El uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TICs) se hace fundamental para este objetivo y para el aumento de la sensibilización de la población en relación a las ER.

### 3.3. Prevención, Detección Precoz y Diagnóstico

Fomentar la prevención primaria de los defectos congénitos, extender los programas de asesoramiento genético, mejorar el diagnóstico prenatal y el cribado neonatal de las ER, así como la implementación de las nuevas técnicas genómicas para acortar los tiempos de diagnóstico, son algunas de las prioridades más significativas. En este sentido es importante destacar la importancia de una estrategia de medicina genómica, del reconocimiento de la especialidad de genética clínica y la implementación de servicios integrales multidisciplinares centrados en los pacientes.

### 3.4. Atención Sanitaria

El objetivo general establecido en la Estrategia del SNS (10,11) es “proporcionar una atención integral continuada y coordinada entre los diferentes niveles asistenciales, con el objetivo de prestar unos cuidados integrales y de calidad a los pacientes con ER”. La perspectiva de los pacientes ha sido recogida como modelo sanitario (13) y como instrumento de análisis en diversos programas nacionales de ER (8).

La *atención primaria* (AP) juega un papel esencial, siendo el primer nivel en el acceso sanitario y un elemento clave para asegurar la continuidad asistencial y la coordinación con el nivel hospitalario y otros dispositivos asistenciales como Urgencias-Emergencias o Cuidados Paliativos. Los profesionales de atención primaria (especialmente los pediatras y los médicos de familia) deben estar formados en la detección de las ER y disponer de herramientas que alerten de la sospecha de diagnóstico. La mayoría de las ER tiene su inicio en la infancia, dos de cada tres se manifiestan en menores de dos años, y el papel del pediatra es fundamental. Tanto pediatras como médicos de familia tienen que trabajar en equipo con el resto de profesionales médicos, personal de enfermería, psicólogos y servicios sociales del centro de AP, para lograr un manejo global e integrado. Los médicos de AP deben ejercer un papel activo en el seguimiento del paciente, en coordinación con su unidad de experiencia hospitalaria basado en un sistema

bidireccional de comunicación. Para ello se deben determinar los circuitos asistenciales y los flujos eficaces entre los distintos niveles asistenciales (12).

Las ER son crónicas, complejas y multisistémicas y precisan de *consultas multidisciplinares hospitalarias* o *Unidades de Experiencia/Referencia Regionales* que agrupen a la mayoría de especialistas implicados para minimizar el número de visitas y facilitar la conciliación de la vida laboral del afectado y su familia. Además de concentrar el conocimiento, propiciar el diálogo para la toma de decisiones compartidas en relación a la evolución y tratamiento del paciente y estar en conexión con la atención primaria y centros de referencia. Estas Unidades de Experiencia/Referencia deben estar perfectamente identificadas y coordinadas a nivel autonómico y nacional.

El 28 de noviembre de 2006 se constituyó el Comité de designación de los *Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) para el SNS*, dependiente del Consejo Interterritorial del SNS (CISNS). Dicho Comité propone las áreas de conocimiento sobre las que actuar y su priorización, en segundo lugar las patologías, técnicas, tecnologías y procedimientos (PTTP) que deberían ser tratados en unidades de referencia y, por último, la propuesta de designación de los CSUR que cumplen los criterios establecidos y han sido acreditados. También debe elaborar los procedimientos de derivación de los usuarios del SNS a estos centros.

La política sanitaria de la UE ha facilitado la cooperación entre países en relación al diagnóstico y tratamiento de las personas con ER. En 2014 se inició la creación de las *redes europeas (European Reference Networks, ERN)* para la asistencia transfronteriza de las ER, a las que han tenido acceso los CSUR españoles.

La transición de la edad pediátrica a la adulta debe ser también un proceso planificado y organizado. Las *consultas de transición* dentro del nivel de atención primaria y hospitalaria tienen como objetivo la normalización emocional y social del adolescente para una vida independiente cuando sea posible y/o el mantenimiento de un adecuado plan de seguimiento y la confianza del afectado y su familia (13-16).

Es necesario mencionar también la importancia de la correcta atención en los *servicios de urgencias* de determinadas ER como las enfermedades metabólicas, ya que presentan crisis agudas que es necesario tratar adecuadamente para minimizar las complicaciones; o evitar maniobras diagnósticas o terapéuticas innecesarias.

Por otro lado, los afectados con ER precisan a menudo largas estancias hospitalarias, y la mayoría fallece en los hospitales. Todo ello supone una pérdida de la calidad de vida de estas personas y de sus familias. La atención domiciliaria y los cuidados paliativos son muy importantes para ellos ya que no consiste sólo en atender las fases terminales de sus vidas sino también en mejorar sus condiciones.

En este contexto la figura del *gestor de casos* que coordine las citas intrahospitalarias, los niveles asistenciales entre sí y con otros ámbitos (como el social y educativo) es muy importante.

### 3.5. Recursos Terapéuticos

La clave está en facilitar el acceso equitativo de los pacientes con ER a los tratamientos (*productos sanitarios, medicamentos huérfanos o terapias avanzadas*) que han demostrado ser eficaces y tienen resultados en salud. Acelerar medidas de implementación de la *Atención Temprana* precozmente en el ámbito hospitalario y de incorporación de la *Rehabilitación* en el programa de seguimiento de las ER.

### 3.6. Educación

Informar y sensibilizar a la comunidad educativa acerca de las ER y mejorar la información disponible en los centros educativos sobre las necesidades específicas para la escolarización y aspectos socio-sanitarios de los alumnos con ER. Con ello se pretende ofrecer una atención educativa más personalizada y adaptada, coordinando las actuaciones educativas, sociales y sanitarias en el contexto escolar.

### 3.7. Servicios Sociales

Potenciar el acceso de los afectados por ER a los Servicios Sociales de Atención Primaria, facilitar su integración a la comunidad, su autonomía personal y su soporte dentro de la red familiar y social y mejorar la valoración por discapacidad (elaboración de guías específicas) y las ayudas económicas, son algunas de las medidas a contemplar.

### 3.8. Coordinación Sociosanitaria

Dada la complejidad y cronicidad de las ER, así como la necesidad de movilizar y coordinar múltiples recursos (sanitarios, educativos o laborales y sociales) con el mínimo impacto sobre la calidad de vida de afectados y familiares se recomienda establecer un equipo para la gestión de estos casos, conformado por profesionales de los ámbitos implicados. La atención debe ser coordinada, complementaria y flexible entre los servicios sociales y sanitarios, y otros sistemas intervinientes. La asistencia integral se tiene que basar en las necesidades de la persona y su familia, para mejorar su calidad de vida potenciando su autonomía a través de actuaciones que favorezcan la continuidad de los cuidados y el trabajo en red.

### 3.9. Formación

Hay que aumentar el conocimiento de las ER en la formación pregrado y postgrado de las ciencias de la salud, sociales y educación; así como en los programas de formación sanitaria especializada y en los de formación continuada de los profesionales implicados.

### 3.10. Investigación

A nivel europeo, las ER constituyen desde el año 2008 una de las prioridades de los programas de investigación en salud y de la Comisión Europea y se va incorporando a las estrategias específicas de las distintas comunidades progresivamente. La investigación de las enfermedades raras es, por tanto, prioritaria y estratégica y debe hacerse también bajo un enfoque integral y de trabajo en red, en el que todos los agentes (administración, universidad, industria y asociaciones de pacientes) estén implicados, en un entorno en el que se potencie la inversión pública y se facilite el mecenazgo. Los objetivos fundamentales han de dirigirse al desarrollo de pruebas diagnósticas más eficaces y rápidas, sistemas de clasificación más apropiados, identificación de nuevos tratamientos y la definición de políticas socio-sanitarias efectivas, eficientes y sostenibles.

La sostenibilidad de los sistemas sanitarios ante las ER es un reto importante que puede encontrar respuesta en la transformación digital de los sistemas, la interoperabilidad de la historia clínica, la coordinación de los distintos ámbitos y niveles, el trabajo en red, el empoderamiento de los pacientes con las TICs y la

reorientación de los cuidados al modelo domiciliario y comunitario (17). En este sentido es importante la monitorización continua de las acciones, los estudios de coste-eficiencia y la evaluación periódica del nivel de cumplimiento de los objetivos del plan integral de ER, convirtiéndolo en una óptima herramienta de gestión.

EURORDIS (European Organization for Rare Diseases) y FEDER instan a reconocer a las ER como un desafío global. El progreso que se ha realizado en los últimos años es significativo y esperanzador, pero es importante continuar trabajando por los afectados e incrementar los esfuerzos para conseguir un abordaje integral de las ER eficiente y sostenible.

#### 4. RESUMEN

- Las ER en su conjunto constituyen un problema de Salud Pública.
- La mayoría de ER son enfermedades complejas y crónicas que cuentan con escasos tratamientos eficaces. Generan una gran morbilidad y un alto grado de discapacidad y/o dependencia y precisan de cuidados prolongados, intervenciones multidisciplinares y el uso de múltiples recursos.
- Se estima que el 80% de las ER son de origen genético, por lo que existe riesgo de recurrencia familiar y posibilidad de más de un afectado en la misma familia.
- Las ER tienen un impacto global en la vida de las personas que las padecen y en sus familias.
- El modelo de abordaje integral de las ER debe basarse en la atención transversal, multidisciplinar y coordinada en el ámbito sanitario, social, educativo, laboral y asociativo de los pacientes y sus familias.
- Las líneas estratégicas fundamentales de un plan integral de ER, como el PIER-RM, se centran en la epidemiología, información, prevención-detección precoz-diagnóstico, atención sanitaria, recursos terapéuticos, educación, servicios sociales, coordinación socio-sanitaria, formación e investigación.

- Las ER constituyen un desafío global y un nuevo reto para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, lo que subraya la importancia de la definición de nuevas políticas socio-sanitarias efectivas y eficientes en ER con el compromiso de todos los agentes implicados.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palau, F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI *Med Clin(Barc)*.2010;134(4):161-168.
2. European Commission. DG Health and Food Safety. Public Health Rare diseases policy. [https://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy\\_en](https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en)
3. Council of the European Union. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02). *Off J Eur Union*. 2009; 151:7-10.
4. Titos Gil S, Segura Aroca M, Moreno López AB, Sánchez Escámez A, Sánchez Pardo M, Abellán Pérez MV, López Díez LM, Palomar Rodríguez JA. Prevalencia de enfermedades raras en la Región de Murcia 2013. Murcia: Consejería de Sanidad; 2015. <https://www.murciasalud.es/sier>
5. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*. 2015;119(7): 964-79.
6. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008; 371(9629):2039-41.
7. Melnikova I. Rare diseases and orphan drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(4):267-8.
8. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies of rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12:63-76.
9. French National Plan for Rare Diseases 2005-2008: "Ensuring equity in the access to diagnosis, treatment and provision of care". 2004; [http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French\\_National\\_Plan.pdf](http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2006/doc/French_National_Plan.pdf)
10. Estrategia en Enfermedades Raras del SNS. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS (CISNS) en junio de 2009. <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
11. Estrategia en Enfermedades Raras del SNS. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial de Salud en Junio de 2014 [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_Enfermedades\\_Raras\\_SNS\\_2014.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)

12. Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia. [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/407513-PIER\\_WEB\\_20180307.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/407513-PIER_WEB_20180307.pdf)
13. Feder. Por un modelo sanitario para la atención a las personas con enfermedades raras en la Comunidades Autónomas. Estudio ENSERio2. 2013. <https://enfermedades-raras.org/index.php/estudio-enserio/1918-estudio-enserio2-15447036>
14. Palau F. Papel del pediatra de atención primaria en el cuidado del niño con enfermedad rara. 2017. <http://aelmhu.es/index.php/el-experto-opina/articulos-revision/item/488-papel-del-pediatra-de-atencion-primaria-en-el-cuidado-del-nino-con-una-enfermedad-rara>
15. Evans WRH. Rare Diseases in General Practice: recognizing the zebras among the horses. 2016: 550-551.
16. López Rodríguez MA. Transición de la edad pediátrica a unidades de enfermedades raras de adultos. <http://aelmhu.es/index.php/el-experto-opina/articulos-revision/item/386-el-cribado-neonatal-en-las-enfermedades-raras>
17. Ferrelli RM, Gentile AE, Santis MD, Taruscio D. Sustainable public health systems for rare diseases. *Ann Ist Super Sanità* 2017 (53); 2: 170-175.



# **PACIENTES, PARTICIPACIÓN E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA**

---

**Daniel-Anibal García Diego**



DANIEL-ANÍBAL GARCÍA DIEGO

Licenciado en Derecho por la Universidad de Cantabria y abogado en ejercicio del Ilustre Colegio de Abogados de Madrid, Máster en Análisis Económico del Derecho y de las Políticas Públicas por el Instituto Ortega y Gasset-UCM y Máster de Gestión y Planificación Sanitaria para Directivos de la Salud por la UEM-SEDISA.

Es autor de diversas comunicaciones científicas a diferentes congresos nacionales e internacionales del sector de la hematología, la hemostasia y la economía de la salud, participando como ponente en numerosas reuniones científicas. Además de ser socio de sociedades científicas relacionadas con la salud y la gestión sanitaria, es Becario “*Youth Fellow*” por la *World Federation of Hemophilia*.

Daniel-Aníbal García Diego está vinculado al movimiento asociativo desde 2004, año en el que comenzó a formar parte como miembro activo de la Asociación Cántabra de Hemofilia, ocupando diversos cargos dentro de la Comisión Permanente de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo), organización de la que es presidente desde abril de 2005.

Desde junio de 2016, es Secretario de Organización de COCEMFE Nacional.

## 1. ¿QUÉ MOTIVO PUEDE HABER PARA INTRODUCIR A LOS PACIENTES EN LA DISCUSIÓN?

En nuestro sistema, cada actor tiene un rol bien definido, bien por su propio marco regulatorio o por el corpus doctrinal que regula la profesión.

El regulador, en este caso pongamos como ejemplos a la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, EMA) o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, AEMPS) tienen como una de sus principales funciones la de la autorización y seguimiento de los medicamentos, y además, tal y como marca la normativa, será *“a partir de criterios científicos objetivos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate, excluyendo cualquier consideración económica o de otro tipo”* (1).

Los profesionales sanitarios deben ejercer su función teniendo, tal y como recoge en nuestro país la legislación reguladora de las profesiones sanitarias, como guía de su actuación el servicio a la sociedad, el interés y salud del ciudadano a quien se le presta el servicio, el cumplimiento riguroso de las obligaciones deontológicas, determinadas por las propias profesiones conforme a la legislación vigente, y de los criterios de normo-praxis o, en su caso, los usos generales propios de su profesión. Y, como criterios deontológicos generales debemos recordar los principios (2) de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Como se ha dicho, la prescripción debe ser un acto delegado de responsabilidad, tanto para el paciente individualmente considerado, como para la sociedad en su conjunto, teniendo en cuenta también aspectos de sostenibilidad.

Por otra parte, tenemos otro actor privilegiado, como es el pagador, el cual debe actuar desde una perspectiva societaria, incluyendo tanto la sostenibilidad financiera de la estructura aseguradora (pública o privada) y aquellos aspectos de valoración de la tecnología sanitaria que tenía vedados el regulador.

Así pues, si estos actores tienen como fin último, y nadie lo discute, la sincera protección de los derechos de los pacientes y de la sociedad en conjunto, ¿qué pueden aportar los pacientes en esta discusión? ¿Introducen ruido y distorsionan la señal o, por el contrario, permiten el ajuste fino de la conversación?

## 2. TRES BREVES HISTORIAS SOBRE EL PAPEL DE LOS PACIENTES EN UNA DISCUSIÓN SOBRE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

### 2.1. El hall de un hotel y Exondys

¿Cómo se puede conjugar, de una forma decidida y atrevida, que la aprobación de un fármaco es una decisión compleja, técnica y que requiere de una valoración de evidencias, con un papel activo, decidido y fuerte de los pacientes? Difícilmente sin provocar a día de hoy tensiones.

A primera hora de la mañana de un 26 de abril de 2016 (3,4), decenas de niños y adolescentes en sillas de ruedas se agolpaban en la entrada de un hotel donde se iba a celebrar una reunión para discutir sobre la aprobación o no de un fármaco, Exondys, con la indicación propuesta del tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, enfermedad que cursa con un deterioro progresivo de función muscular, que conlleva la necesidad de uso de silla de ruedas al principio de la primera década de vida y con una esperanza de vida muy reducida.

En esa reunión participó, como es lógico, la compañía promotora que dijo que los resultados de los ensayos clínicos demostraban “un drástico efecto positivo” en la capacidad de retención de deambulación; el comité encargado de la evaluación (CDER) de la FDA declaró que no era posible concluir que las diferencias entre los pacientes de los ensayos clínicos y los controles externos proviniesen del uso del fármaco; sin embargo, también hablaron allí los pacientes, como Billy Ellsworth, que con 15 años dijo que iba a superar a la enfermedad pero que necesitaba la ayuda de la FDA y acabó suplicando: “*don't let me die early*”, una madre declarando que ellos eran testigos de que el medicamento funcionaba de verdad y que no estaban hablando por desesperación...

Después de haber escuchado todas las presentaciones, tanto las científicas como las intervenciones de clínicos, pacientes y cuidadores, el comité votó en contra de la aprobación del fármaco declarando que la decisión debía tomarse a partir de la evidencia científica existente. Los miembros de este comité pusieron de manifiesto la imposibilidad de conciliar esta evidencia científica, que demostraba que existía un deterioro progresivo con las intervenciones de los pacientes y sus cuidadores diciendo que los niños recuperaban habilidades perdidas. Y el equipo revisor de la FDA, teniendo en cuenta esta decisión, también determinó que no debía ser aprobado el fármaco por falta de evidencias.

Sin embargo, y finalmente, el Director del CDER tomó la decisión de hacer *overruling* tanto a su equipo revisor como al comité que hizo la revisión, y finalmente se tomó la decisión de que Exondys ganase la aprobación acelerada, con la condición de realizar un ensayo clínico aleatorizada y que en dos años se presentase, donde definitivamente se pudiese comprobar su eficacia.

Esta decisión provocó dimisiones dentro del propio CDER, que el Director del CDER fuese acusado de haberse sometido a las presiones externas y haber tomado una decisión que haga que, en un futuro, se pueda sustituir los datos (5) por el activismo y la presión social y política.

Como conclusión, al menos a título personal, de esta pequeña historia, podemos encontrar lo siguiente:

1. El activismo y testimonios de los cuidadores y los pacientes, en algunos casos, pueden ser más poderosos para ganar una aprobación que la “cruda evidencia”. O, visto en su envés, un ensayo clínico pequeño, con problemas metodológicos y pequeña evidencia, si se acompaña de una efectiva campaña de activismo puede ser suficiente.
2. Los pacientes y sus cuidadores perciben una misma realidad de forma muy diferente a como es captada por la evidencia científica. O, visto en su envés, el ensayo clínico es incapaz de reflejar lo que experimentan, sienten y perciben las personas que participan en el mismo.
3. La aprobación de este fármaco puede dificultar el desarrollo de otros fármacos para la misma área terapéutica. O, visto en su envés, los pacientes no están desesperados por estar en un ensayo clínico porque ya no están huérfanos de posible tratamiento.

## 2.2. Una cazadora vaquera, el activismo del VIH y AZT

Pocas imágenes representan mejor el papel de los pacientes, y la relación, no siempre fácil, de los mismos con el regulador, que la ya icónica foto de Bill Dobbs, donde aparece David Wojnarowicz (a su vez un muy relevante fotógrafo) vistiendo una cazadora vaquera, con un triángulo rosa en el centro y la siguiente frase escrita “*If I die of AIDS - forget burial - just drop my body on the steps of the F.D.A.*”.



El movimiento activista de VIH/SIDA (6), tanto en Estados Unidos como en Europa, es el que antes impactó, y quizás con más fuerza, en el marco regulatorio del desarrollo y aprobación de los fármacos.

El movimiento del activismo VIH/SIDA al principio planteó como gran problema la necesidad acuciante de acceder a unas terapias prometedoras, para lo cual había una necesidad clínica no cubierta, muy importante y, además, acuciante.

El regulador entendía que el riesgo al acceder a un fármaco no probado era mayor que los beneficios, sin embargo, de manera intelectualmente muy excitante los activistas planteaban *“Who should decide which risks are acceptable -- the bureaucracy in Washington or the patient whose life is on the line?”* (7), planteando que el “riesgo aceptable” dependía mucho de la percepción de cada persona sobre su enfermedad.

Estos activistas fueron capaces de influir en el diseño de los ensayos clínicos, acusándoles de tener una rigidez regulatoria que llegaba a superar las exigencias de la ciencia y, por supuesto, a las de la ética. Los activistas llegaron a realizar

ensayos clínicos paralelos a los aprobados por la FDA, los llamados “*medically supervised guerrilla trial*” (8), como en el caso del Compuesto Q, del que se hizo un ensayo clínico aprobado por FDA y uno dirigido por los activistas, principalmente Martin Delaney. No olvidemos que el actual proceso acelerado de la FDA proviene de la lucha de estos activistas.

Pero ¿cuál fue la tensión existente con el regulador? Se sentía que esta presión volvía a bajar los estándares aprobatorios y el acceso precoz a fármacos que todavía se encontraban en la fase de investigación podría dificultar llegar a un buen nivel de información y conocimiento sobre los fármacos.

Sin embargo, la relación hoy entre el activismo VIH/SIDA y las agencias regulatorias no consiste en manifestaciones en las puertas de las agencias. Hoy en día, estos activistas, bien formados, ayudan a tomar las mejores decisiones regulatorias posibles, puesto que llegar a un buen nivel de seguridad y eficacia es la mejor opción, como es obvio, para el paciente. Y, pasaron de plantear que las agencias reguladoras eran inútiles y peligrosas y debían desaparecer a reconocer que son necesarias agencias fuertes, independientes, que sean capaces de explorar, valorar y difundir la mejor evidencia disponible, pero siempre dando cabida a las opiniones y necesidades de los destinatarios finales, que son los pacientes.

### 2.3. Idas y vueltas del Lotronex

Lotronex tiene una historia peculiar (9), al ser el primer fármaco FDA retirado por razones de seguridad (de manera voluntaria por parte del titular de su autorización de comercialización tras discusiones con la FDA) y que posteriormente volvió al mercado.

Lotronex ganó indicación para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, y tras la aparición de efectos adversos serios, se tomó la decisión de discontinuarse.

No obstante, cientos de pacientes protestaron la discontinuación del fármaco, insistiendo para que la FDA y el laboratorio encontrasen alguna manera de reinstaurar el acceso al medicamento. Gran parte de los pacientes afectados por esta enfermedad, y que no encontraban otra alternativa terapéutica para el control de sus síntomas, eran mujeres afectadas por esta enfermedad, que declaraban que “*When it was pulled, I was devastated*”.

Finalmente, se reautorizó el fármaco, para un subgrupo de pacientes, y con un especial seguimiento, que incluía una información pormenorizada de los riesgos conocidos.

Podemos ver como estos pacientes, o, mejor dicho, estas pacientes, eran perfectamente conocedoras del riesgo de este fármaco, teniendo que firmar un documento donde lo reconocían; que tenían la obligación de comunicar cualquier tipo de síntoma que pudiese ser considerado peligroso y, además, tenían unas cargas administrativas muy superiores para acceder al fármaco; pero, aún y con eso, estaban dispuestas a ello, Lotronex era, para ellas, su única alternativa.

Pasó el tiempo, disminuyó el número de efectos adversos reportados, este especial seguimiento, a pesar de seguir existiendo ha disminuido su intensidad y a pesar de ir disminuyendo el uso de este medicamento, sigue siendo para algunas pacientes con un subtipo de síndrome de intestino irritable, el único tratamiento con el que controlan sus síntomas.

### **3. PAPEL DE LOS PACIENTES EN LA FASE DE DESARROLLO DE UN FÁRMACO**

Parece claro que existen diversas opiniones sobre el balance riesgo/beneficio (6) entre el regulador y posibles destinatarios. Pero, aún más, pueden existir opiniones diversas (10-12) en cada una de las fases. Y, nuestro regulador ha entendido que es necesario establecer un marco formal de discusión con los pacientes (13). Entendemos que los principales ámbitos (10) en los que los pacientes aportan más son: el conocimiento de la carga de enfermedad, de qué variables son las más importantes a la hora de medir el impacto de una nueva tecnología en la misma y en discutir el balance riesgo/beneficio de cada tratamiento.

#### **3.1. Carga de enfermedad**

En la fase de descubrimiento de un fármaco, es habitual que los investigadores analicen la literatura médica para conocer la historia natural de la enfermedad, analizar cuáles son las principales variables clínicas de la misma que, parece razonable, son aquellas que afectan a la vida de los posibles destinatarios del mismo.

No obstante, esta aproximación deja de lado muchos aspectos de la carga de enfermedad que a veces no son directamente traducibles a una concepción exclusivamente biomédica de la salud.

Por eso, en esta fase, sería muy provechoso realizar entrevistas libres y estructuradas con los pacientes y sus cuidadores para capturar todos los aspectos que, por parte de los pacientes, suponen carga de enfermedad, junto, como es lógico, la discusión con clínicos y posibles pagadores.

Así mismo, en esta fase sería posible descubrir la posible carga de tratamiento, que en muchos casos afecta a las actividades de la vida diaria de manera muy relevante.

El completo abordaje de la carga de enfermedad (14) debería incluir la carga de los síntomas asociados a la enfermedad, la carga del cumplimiento del tratamiento (incluyendo efectos secundarios, complejidad de su administración, dificultad para la adherencia, complejidad administrativa) y algunos costes ocultos en un principio, pero de gran impacto para los pacientes y la sociedad, como pueden ser los días de trabajo perdidos. Así mismo, sería de gran interés capturar las percepciones y las afectaciones para el conjunto de la familia, por ello la entrevista con cuidadores.

### 3.2. Medida de la enfermedad

Si durante la fase de descubrimiento y los primeros pasos del desarrollo clínico de un fármaco se ha establecido un marco de discusión amplio, tal y como planteamos, es posible que además de los aspectos de carga de enfermedad haya surgido también qué variables son aquellas que mejor pueden capturar esta carga de enfermedad, pudiendo encontrarse dos paquetes: aquellas variables que pueden responder a las necesidades que los reguladores imponen para los estudios clínicos pivotes; y junto a estos, algunas variables o resultados directamente comunicados por los pacientes (PRO, de sus siglas en inglés) (15,16).

Esto, que puede parecer rompedor, no deja de ser una de las bases históricas de la Medicina, la interacción con el paciente y sus reportes acerca de la evolución de los síntomas, efectos secundarios y otra información relativa a su salud.

Para que estos resultados sean útiles en la investigación deben construirse y validarse instrumentos de medida, que proporcionen datos precisos, fiables,

validos, útiles y reproducibles, en condición de igualdad con otras variables de interés, si de verdad queremos que puedan ser valoradas e incorporadas como un elemento de evaluación para la aprobación de un fármaco.

Como ya hemos dicho, para incorporar PRO en el desarrollo clínico no podemos olvidar que tienen que responder estas variables a una pregunta que tenemos en mente. Por lo tanto, deberían responder a una hipótesis planteada con la misma atención, calidad de recogida de datos e interpretación que cualquier otra posible variable a estudiar.

No obstante, y sobre todo para enfermedades raras y poco prevalentes, los instrumentos genéricos para la captura de los PRO no capturan con profundidad los aspectos relevantes de la enfermedad; y construir medidas específicas de PRO para enfermedad, a pesar de capturar mejor estos aspectos, impone un mayor coste para el desarrollo del fármaco, ralentiza el desarrollo y, además, hace muy complicada una evaluación transversal de tecnologías sanitarias.

También en este punto de la discusión, puede ser apropiado el dialogo para descubrir aquellos pacientes más dispuestos a la participación en el ensayo clínico, aquellos que pueden beneficiarse más intensamente de este posible acceso al mismo y, por último, medidas que puedan disminuir la carga asociada con la participación en un ensayo clínico. A veces se han minusvalorado las dificultades para participar en un ensayo clínico que provocan aspectos tan prosaicos pero relevantes como puede ser la indemnización de gastos, cuál es el mejor sistema para la recogida de los datos o la provisión del material fungible.

También tenemos que ser conscientes de la dificultad de compadecer el cumplimiento de los mandatos regulatorios contenidos en la legislación aplicable para productos farmacéuticos (17) con la inclusión (o exclusión) de variables y el diseño de los ensayos clínicos.

### 3.3. Difusión y adecuación de la información

Para que una persona pueda, de manera real, decidir tiene que ser capaz de entender, conocer las opciones o, al menos, tener la posibilidad de ello.

Mucha de la información existente en el mundo de la ciencia biomédica, y más concreto, en el de la farmacia, es muy técnica y de difícil comprensión para los legos en Medicina.

Un papel muy relevante de las entidades de pacientes es, precisamente, hacer comprensible para los distintos niveles socioculturales, la información relativa a la salud de los pacientes y sus cuidadores.

Este papel debería incluir, al menos, los siguientes aspectos:

- la revisión de los protocolos y consentimientos informados de los ensayos clínicos, para que estos documentos sirvan, de manera real y efectiva, para que las personas sean conocedoras de la realidad en la que se les oferta participar
- la difusión de la existencia de ensayos clínicos y programas de acceso precoz a los fármacos, con especial hincapié en un control razonable de expectativas
- la difusión de los resultados de los ensayos clínicos, tanto para las personas participantes en los mismos, como para el resto de pacientes y sociedad general
- la revisión de las fichas técnicas, prospectos y material educacional, sobre todo aquellos que se estimen necesarios en estrategias de minimización de riesgos

### 3.4. Valoración del riesgo-beneficio

Esta es quizás la fase en la que más se ha explorado, y discutido, la participación de los pacientes.

Así, como hemos dicho, y hemos comentado al principio, es donde se puede dar la mayor discrepancia sobre cuál es el balance riesgo-beneficio aceptable para los diferentes grupos (18):

- pacientes individuales, que en nuestro marco tienen la consideración de “expertos individuales”, y que se sienten fuertemente influidos por su propia vivencia de la enfermedad;
- los cuidadores, que suelen verse más influidos por las medidas indirectas de la enfermedad, las métricas de necesidad de cuidado, impacto

- y dificultad de tratamiento y, por supuesto, los costes familiares de la enfermedad;
- las entidades de pacientes, como activistas por el acceso y muy centrados en los beneficios de los fármacos más que por los riesgos, a pesar de ello, es necesario que tengan un buen conocimiento de los aspectos regulatorios y de la necesidad de su preservación, para intentar construir una perspectiva balanceada del mismo;
  - los clínicos y expertos científicos en la materia, que oscilan entre una gran aceptación del riesgo entre los investigadores y la solicitud de datos robustos y un buen control de la incertidumbre antes de usar e incluir en la práctica clínica un nuevo fármaco;
  - los pagadores, preocupados por una deriva de costes incrementales en enfermedades nicho, y las implicaciones futuras que puede tomar la aprobación de medicamentos con pocos datos, y ausencia de datos a largo plazo, y la necesidad de tomar la primera decisión de financiación con estos datos.
  - y, por otro lado, el regulador, del que hablaremos un poco más.

Un papel clásico del regulador ha sido, y todavía es, aunque con menor intensidad, seguir siempre el “principio precautorio”, que es la translación regulatoria del adagio “*primum, non nocere*”. O, lo que es lo mismo, evitar un error tipo I, es decir, evitar la aprobación o mantenimiento en el mercado de un fármaco que causa más daño que beneficio. Muchos clínicos, y reguladores, estiman que es preferible éticamente aceptar muertes provocadas por la enfermedad que por iatrogenia. No obstante, no parece que los pacientes opinen igual, minusvalorando respecto a los clínicos los riesgos iatrogénicos respecto a los de la enfermedad.

Parece lógico que esa sea la función primordial del regulador. No obstante, esta aversión al riesgo puede provocar, y provoca, que el regulador cometa un error tipo II, es decir, denegar o suspender la autorización o reducir las indicaciones de un fármaco que podría causar más beneficio que daño. Tenemos que recordar además que este error puede ser, aunque a veces cueste así reconocerlo, retrasar el acceso cuando no se esté construyendo nueva evidencia sólida.

La evolución del regulador, y el periodo histórico donde empezó a actuar, le llevó a defender y estudiar casi en exclusiva cómo evitar los errores tipo I, que

además, son aquellos en los que parece haber una acción directa, y por tanto, responsabilidad directa del regulador sobre la salud del paciente.

Pero, precisamente en los nuevos escenarios donde nos encontramos, tanto de evolución científica, como de visión holística y social de la salud, es donde surge la gran duda. ¿Hasta dónde podemos mover el fiel de la balanza del regulador para evitar cometer errores tipo I y también errores tipo II?

La valoración del riesgo-beneficio, que puede parecer que es una decisión altamente tecnicada, y por tanto, casi una decisión *more geometrico*, no lo es, no deja de ser un balanceo, un *trade-off*, entre un beneficio esperado y un riesgo a evitar. Y, como en todo *trade-off*, cual sea la aversión al riesgo del “jugador” lo es todo.

Este juego también puede construirse como el riesgo entre dejar una progresión natural de la enfermedad o el riesgo que puede provocar el tratamiento (o, en algunos escenarios, no usar otro tratamiento).

Algunos activistas y pacientes proponen que la posición del regulador sea, en exclusiva, la de ser una barrera que impida el acceso a aquellos productos que, *ictu oculi*, bajo ninguna circunstancia podrían superar ningún tipo de *trade-off* riesgo-beneficio. No olvidemos que esta postura ha estado muy cerca de adquirir visos de realidad en Estados Unidos con la denominada ley “*Right-to-try*”, que planteaba que cualquier persona con una enfermedad terminal tendrá el derecho a acceder a medicación experimental. Curiosamente, el mismo director del CDER del que leímos que fue criticado por supuestas “presiones”, fue uno de los principales detractores de esta ley, junto con la *American Medical Association* y *American Society of Clinical Oncology* (19).

Sin embargo, parece más coherente plantear que en este diálogo se escuche, y se tenga en cuenta, cuál es la posición que manifiestan los pacientes, cuidadores y asociaciones de pacientes: no olvidemos que estos son los únicos actores de todo el escenario que de manera *directa*, es decir, en sus propios cuerpos y familias, pueden experimentar los riesgos y disfrutar de los beneficios; aquellos que deberían poder opinar de qué riesgos son capaces de soportar por un posible beneficio. ¿Podemos plantearnos que el resto de los actores no deberían tener un papel que fuese informar, de manera objetiva, desinteresada, amplia, con visión societaria, de las opciones existentes y fuesen los pacientes y sus representantes los que tomasen la decisión final? Sinceramente, creo que esa posición extrema

no es la que mejor representa todos los intereses en juego. En mi modesta opinión, los pacientes debemos tener un papel relevante, activo, en igualdad de condiciones con otros actores, pero no monopolístico. Si no queremos que otros hablen por nosotros, no deberíamos arrogarnos nosotros otras voces.

También se ha explorado la participación de pacientes expertos en los DSMC de los ensayos clínicos, precisamente por esta diferente aceptación de cuál es el riesgo aceptable, y especialmente relevante en algunos momentos en los que lo que el paciente desea es ese “derecho a intentarlo”.

### 3.5. Seguimiento post-autorización

Una vez se encuentra aprobado el fármaco, las mismas dudas que hemos encontrado sobre el balance riesgo-beneficio siguen vivas. Especialmente en dos situaciones, como son las aprobaciones condicionales y la aparición de nueva información que pueda balancear hacia la suspensión de comercialización.

Varios de los fármacos que han sido autorizados después de discusión y diálogo exhaustivo con los pacientes por encontrarse en una zona de penumbra la respuesta sobre su aprobación o no, han adquirido aprobaciones condicionales, que como sabemos, entre otros requisitos, se conceden cuando los beneficios de la inmediata disponibilidad del fármaco superan a los riesgos debidos a la ausencia de la totalidad de datos deseados, y que además, estos datos se estima podrán llegar a proporcionarse al regulador.

No obstante, hemos podido ver como algunas renovaciones de autorizaciones condicionales han venido a demostrar que estas autorizaciones no se han podido reconvertir en ordinarias, y sigue siendo de extremada importancia el constante diálogo con los pacientes para seguir defendiendo la misma idea que subyació al inicio, la de que la inmediata disponibilidad sigue siendo más importante que los riesgos debidos a la falta de datos.

Por otra parte, quizás sería importante que en la discusión que se realiza sobre el tipo de autorización a conceder, entre autorización condicional y bajo circunstancias excepcionales, los propios pacientes y representantes de los mismos planteen si, de manera sincera, será posible obtener en un marco razonable de tiempo, la evidencia sólida que, en principio, se estima deberá tener la autorización condicional.



Adaptado de Geissler, Ryll, Leto y Uhlenhopp (20).

Otro posible momento de tensión, y hay varios casos reportados (6), es cuando surgen nuevos datos sobre riesgos que hacen al regulador plantear, o suspender, la autorización de comercialización. Pero, en estos casos, hay pacientes, o mejor dicho, subgrupos de pacientes, que a pesar de esta posición regulatoria, desean seguir siendo tratados con el fármaco suspendido o, en visos de suspensión. Aquí se pone de manifiesto, y quizás de forma más aguda, la percepción por parte de los pacientes de que el regulador está cometiendo un error de tipo II. Es muy duro para un paciente que su tratamiento de elección, o quizás su único tratamiento disponible, sea discontinuado. Imagínense, aquí no hablamos de que se le ha impedido acceder a una realidad, aquí hablamos de que una vez has podido acceder a esa realidad, dejes de tener acceso a la misma.

Por último, la mayor construcción de evidencia y conocimiento proporcionada por el uso clínico del fármaco debe servir para que se vayan aproximando las esferas de la regulación (para qué se encuentra expresamente indicado) y la de la práctica asistencial (para qué se usa), con especial interés en los usos *off-label*, en los cuales por hacerse “aguas abajo”, no existe ningún tipo de dialogo con las entidades de pacientes.

### 3.6. Marco regulatorio

Una de las posibilidades, quizás todavía no exploradas, sería la de cuantificar cuántos recursos se han necesitado para cumplir con requisitos regulatorios cuando no se ha obtenido un mayor nivel de certeza o conocimiento por este cumplimiento regulatorio y, por otra parte, cómo estos recursos han sido detraídos del desarrollo de otras tecnologías sanitarias o, podrían haberse utilizado para cualquier otra inversión. Esta situación ha sido denominada por algunos autores como error tipo III del regulador.

Desde un punto de vista societario, los pacientes y la sociedad en general son capaces de lidiar con un mayor nivel de incertidumbre que otros actores y esta posibilidad de aceptar un mayor nivel de incertidumbre, al menos al principio de la introducción de una tecnología sanitaria, podría servir para disminuir los costes asociados a la investigación clínica, con un posible impacto en costes finales y, estos recursos “liberados” poder reinvertirse. Así, las entidades representativas de pacientes han sido, y son, firmes defensores de aquellos intentos que los reguladores han implementado de autorizaciones flexibles o adaptativas.

## 4. PAPEL DE LOS PACIENTES EN LA FASE DE COMERCIALIZACIÓN DE UN FÁRMACO

A pesar del gran interés que despierta la participación de los pacientes en las fases de aprobación de un fármaco, el interés real de los pacientes es tener “acceso efectivo” al fármaco, como la eventual incorporación a la práctica asistencial tras un posible proceso sobre precio y financiación de los mismos, no simplemente la posibilidad regulatoria del mismo.

Antes pudimos ver que la decisión de autorización de un medicamento debía solo fijarse en el balance beneficio-riesgo del mismo, con expresa exclusión de otras consideraciones. Sin embargo, en su fase de comercialización, estas consideraciones tendrán gran importancia tanto para su financiación/precio, como para su incorporación y uso.

#### 4.1. Comparación con otros medicamentos o medidas de salud ya existentes

En nuestro sistema existe una figura que es aquella que posiciona los nuevos medicamentos (y algunos ya existentes) respecto a otros medicamentos o medidas de salud, como es el Informe de Posicionamiento Terapéutico.

Este documento busca que la evaluación sucesiva, desde su autorización, hasta la incorporación en la práctica asistencial, consuma los menos recursos posibles para el sistema y, las posibles desigualdades en la valoración no parezcan desigualdades injustificadas.

A día de hoy, no obstante, de la participación de los pacientes en esta comparación, el papel de los mismos no es especialmente relevante, tal y como pone de manifiesto hasta la regulación del mismo que limita el papel a ser informados y trasladados los informes, aunque permitiendo la emisión de comentarios.

Una posibilidad de futuro y a explorar, y que requerirá del consentimiento de todos los actores implicados, principalmente las administraciones públicas con competencias en materia de fármacos y asistencia sanitaria, sería incorporar en la fase de redacción material del informe una figura de paciente asesor, para cada área terapéutica, que pudiese servir para plantear cuál es su opinión en esta comparativa.

Como ejemplo real, para un medicamento indicado para el tratamiento de determinados pacientes renales, cuando comparaban distintos medicamentos o medidas de salud ya existentes, algunos de ellos preferían aquel medicamento que les permitía controlar mejor los despertares involuntarios durante la noche por la necesidad de orinar. Y esta comparación surgió, y se determinó su relevancia, después del diálogo con los pacientes.

#### 4.2. Decisión de precio y financiación

Ni en la actual regulación de financiación de medicamentos, ni en los borradores públicos de la nueva legislación, hay un espacio formal para que los pacientes puedan interactuar en esta decisión, que es la puerta ordinaria para el acceso efectivo a los medicamentos.

Parece una oportunidad perdida para que el pagador pueda recibir, de primera mano, la opinión del receptor final de la decisión que tiene que tomar. Más aún, el pagador tiene que ser consciente de que estas opiniones no siempre serán de financiar o de aceptar un coste incremental respecto a lo ya existente. Los pacientes pueden ser, y de hecho lo son, un elemento moderador en la discusión de precio, pudiendo servir para balancear, tanto por el lado del pagador como del laboratorio farmacéutico, la decisión final de precio y financiación.

Así mismo, en un escenario posiblemente marcado por el “*value-based pricing*” (21), que no olvidemos, es aquel que valora los resultados que importan a los pacientes, es necesario capturar, y sobre todo, definir cuáles son los “*outcomes that matter for patients*”, lo cual se hace especialmente difícil, como ya hemos visto, en enfermedades crónicas o intervenciones cuyo efecto es a muy largo plazo.

Si deseamos pagar más por aquello que aporta más valor a los pacientes, y, por ende, pagar menos por aquello que aporta menos, y, por lo tanto, alinear los incentivos para que la investigación se focalice en áreas de mayor valor tenemos que ser capaces de formar, y poner en cada posición de decisión, a los pacientes.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parlamento Europeo y el Consejo. REGLAMENTO (CE) No 726/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. 2004.
2. T. B, Childress J. Principios de ética biomédica, 1999.
3. Dal-Re R, Lopez de Munain A, Ayuso C. [Patients organizations and new drug approval in the US. Eteplirsén and Duchenne muscular dystrophy case]. Rev Neurol. 2017 Oct 16;65(8):373-80.
4. Edwards KT. The Role of Patient Participation in Drug Approvals: Lessons from the Accelerated Approval of Eteplirsén. Food and Drug Law Journal. 2017;72(3):406-50.
5. Railroaders at the FDA. Nat Med. 2016 Nov 8;22(11):1193.
6. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Brasseur D, Breckenridge A, Leufkens H, Raine J, et al. The risks of risk aversion in drug regulation. Nat Rev Drug Discov. 2013 Dec;12(12):907-16.
7. Hall SS. Guerrilla Medicine. New York Times. 1992 22 de noviembre;Sect. 7007030.

8. D. W. Guerrilla Drug Trials: The Underground Test of Compound Q. *Time Magazine*. 1989;134(15).
9. Grady D. U.S. Lets Drug Tied to Deaths Back on Market. *New York Times*. 2002 8 de junio.
10. Bronstein MG, Kakkis ED. Patients as key partners in rare disease drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Nov;15(11):731-2.
11. Sacristan JA, Aguaron A, Avendano-Sola C, Garrido P, Carrion J, Gutierrez A, *et al*. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:631-40.
12. Mattingly TJ, 2nd, Simoni-Wastila L. Patient-Centered Drug Approval: The Role of Patient Advocacy in the Drug Approval Process. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Oct;23(10):1078-82.
13. European Medicine Agency. Revised framework for interaction between the European Medicines Agency and patients and consumers and their organisations. 2014.
14. Mair FS, May CR. Thinking about the burden of treatment. *BMJ*. 2014 Nov 10;349:g6680.
15. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, *et al*. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health*. 2003 Sep-Oct;6(5):522-31.
16. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011 Oct;2(4):137-44.
17. European Medicine Agency. STATUS OF EMEA SCIENTIFIC GUIDELINES AND EUROPEAN PHARMACOPOEIA MONOGRAPHS AND CHAPTERS IN THE REGULATORY FRAMEWORK APPLICABLE TO MEDICINAL PRODUCTS. 2008.
18. Franson TR, Peay H. Benefit-Risk Assessments in Rare Disorders: The case for therapeutic development in Duchenne Muscular Dystrophy as the prototype for new approaches. [cited; Available from: [http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/br\\_paper\\_v11\\_\\_2\\_.pdf](http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/br_paper_v11__2_.pdf)
19. Pear R. House Rejects Bill to Give Patients a 'Right to Try' Experimental Drugs. *New York Times*. 2018 13 de marzo.
20. Geissler, Ryll, Leto, Uhlenhopp. Patient involvement in medicines R&D. 2015.
21. EXPH (EXpert Panel on effective ways of investing in Health). Opinion on Innovative payment models for high-cost innovative medicines. In: European Union, ed, 2018.



## **AVANCES EN DIAGNÓSTICO Y TERAPIA EN ENFERMEDADES RARAS**

---

**Mónica A. López Rodríguez**



**MÓNICA A. LÓPEZ RODRÍGUEZ**

Doctora en Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (2006). Especialista en Medicina Interna. Profesora Asociada de la Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X El Sabio. Profesora del Máster en Enfermedades Lisosomales, Universidad de Alcalá de Henares. Coordinadora del Grupo de Enfermedades Minoritarias de la SEMI. Miembro del Comité Asesor del “Plan de mejora de la atención sanitaria a personas con enfermedades poco frecuentes”, de la Comunidad de Madrid.

## 1. INTRODUCCIÓN

Para conocer en profundidad la complejidad del diagnóstico en estas patologías, debemos dibujar el “paisaje” que nos encontramos.

La mayoría de los pacientes con ER, tienen manifestaciones clínicas con síntomas de su enfermedad desde largo tiempo antes del diagnóstico. De hecho, tienen un recorrido por varias (o múltiples) consultas médicas, en general poco resolutivas para ellos. Y pasan por varias (o múltiples) especialidades médicas en ese tiempo.

Es cierto que su diagnóstico suele ser complicado, no sólo por la sintomatología insidiosa e inespecífica que presentan de forma habitual y que puede llevar a retraso o errores en el diagnóstico, sino porque a veces, las técnicas que requieren son muy costosas y de difícil acceso.

Por tanto, la realidad es que muchos de estos pacientes pasan varios años sin diagnóstico (con la carga emocional y familiar que ello supone), o lo que es peor aún, con un diagnóstico erróneo.

El principal problema con el que nos encontramos es la repercusión socioasistencial que suponen estas enfermedades. La falta de inversiones y la escasa sensibilización de las distintas áreas implicadas, hacen que los efectos de las ER parezcan mucho mayores en quienes las padecen, directa o indirectamente.

El escaso número de afectados por una misma ER es insuficiente para impulsar nuevas formas de detección, tratamiento y prevención, lo que agrava todavía más el problema para los pacientes. En los últimos años, la Unión Europea está impulsando la investigación, la formación de profesionales, el conocimiento y la divulgación de estas enfermedades. La solución es compleja, y precisa la colaboración conjunta de instituciones públicas, investigadores, facultativos, empresas farmacéuticas y asociaciones de pacientes

Y es que, en la asistencia clínica a estos pacientes, podemos encontrarnos tratamientos sintomáticos que en ocasiones, no son útiles para la patología en

cuestión. Y lo que podría ser peor, que puedan tener efectos nocivos o perjudiciales para los sujetos.

## 2. AVANCES EN DIAGNÓSTICO

Más del 80% de las ER, también denominadas enfermedades minoritarias o enfermedades poco frecuentes, tiene un defecto genético asociado.

Por ello, es fundamental, para un correcto diagnóstico de estas enfermedades, conocer las manifestaciones clínicas que las caracterizan. Es decir, hoy día, disponemos de grandísimos avances en el campo de la Genética y la Biología Molecular. Si bien, hay que saber interpretar desde el punto de vista clínico, los hallazgos genéticos. El avance del conocimiento en la genética humana en los últimos 20 años ha sido vertiginoso y el impacto que ha tenido en la salud humana es muy relevante. Por esta razón la revisión y el conocimiento de conceptos genéticos, desde la herencia mendeliana aplicada a la genética humana hasta las enfermedades complejas y su modo de herencia, resulta imprescindible para profesionales del área de la salud (1).

Cada vez se consiguen técnicas de diagnóstico genético-molecular más precisas; sin embargo, los propios genetistas afirman que el diagnóstico de una enfermedad debe ser conjunto y consensuado entre la clínica y las variantes genéticas observadas. Hoy día, se conocen muchísimas variantes genéticas, pero no todas ellas están asociadas a una enfermedad o síndrome clínico en concreto.

En los últimos años, el *American College of Medical Genetics and Genomics* junto a la *Association of Molecular Pathology* y el *College of American Pathologists*, han propuesto una terminología específica adaptada a la interpretación de los resultados de los estudios moleculares que revelan variaciones en genes para diversas patologías (2). Así, podemos diferenciar entre:

- *Variante patogénica*: es la que provoca una alteración en la secuencia del gen que anula o altera su función biológica; y que, por tanto, conlleva indefectiblemente repercusión clínica.
- *Variante probablemente patogénica*: cuando el cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de ser patogénica.

- *Variante de significado incierto (VOUS)*: Es decir no se puede definir si es patogénica o no.
- *Variante probablemente no patogénica*: cuando el cambio nucleotídico presenta una probabilidad de más del 90% de no ser patogénica.
- *Variante no patogénica*: aquella variante para la cual se ha demostrado que no tiene un efecto funcional.

Sin duda, para los médicos (y nuestros pacientes) las VOUS son las que entrañan mayor dificultad a la hora de establecer un diagnóstico de enfermedad.

Cada vez se hace más imprescindible contar con equipos multidisciplinares básico-clínicos para dar una información veraz, actualizada y certera a los pacientes que solicitan estudios genéticos.

De la misma forma el mejor conocimiento de las causas genéticas de las patologías y la correcta interpretación de éstas derivarán sin duda en un mejor manejo clínico y en terapias adecuadas, si existen, para los pacientes. El establecer un consenso sobre el manejo y la entrega de información genética a los pacientes es de vital importancia, ya que podemos pasar de los “infradiagnósticos” a los “sobrediagnósticos”, con la carga emocional que puede conllevar el darle a un paciente un diagnóstico de enfermedad, a partir únicamente de un estudio genético. Esa “etiqueta” de enfermedad genética, rara y, potencialmente, incurable es difícil de borrar; por lo que se debe ser especialmente cuidadoso a la hora de interpretar estos estudios.

Es más, en otros países donde el acceso a la sanidad no es universal y gratuito, estos “sobrediagnósticos” cobran todavía mayor relevancia. Imaginemos un paciente diagnosticado de una mutación en el gen *GLA* (relacionado con la enfermedad de Fabry); si por un casual, un médico establece el diagnóstico de enfermedad de Fabry, sin haber realizado un estudio completo que incluya estudio de posibles familiares afectos, estudio cardiaco, estudio renal, estudio cerebrovascular, etc., podríamos estar ante un individuo que lo tendría tremendamente complicado para obtener un seguro médico, un seguro de vida, o similar. Y todo ello, a lo mejor sin saber si la alteración en ese gen va a ser patogénica o no.

Por tanto, y una vez expuesto todo lo anterior, cobra mayor relevancia, si cabe, una adecuada y completa formación de los especialistas que manejan ER. Y

esta formación se debe iniciar en el Pregrado, es decir, en las Facultades de Medicina. Aunque los programas formativos pueden variar (mínimamente) entre universidades, de manera general podemos afirmar que, en la actualidad, las materias que tratan más directamente contenidos relacionados con las ER de base genética son:

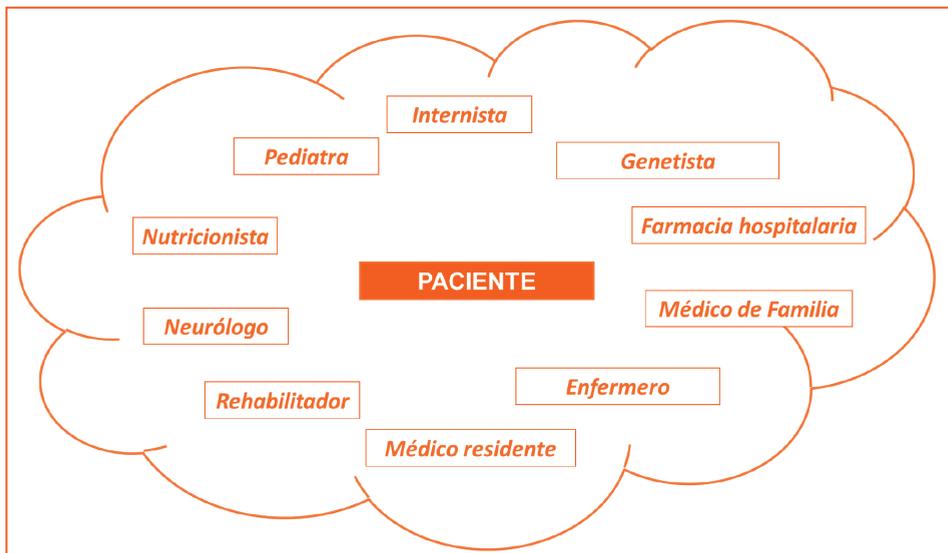
1° CURSO: Bioquímica y Biología Molecular

3° CURSO: Bioquímica Clínica y Genómica Funcional Humana

4° CURSO: Diagnóstico prenatal y enfermedades genéticas

5° CURSO: Nutrición

En cuanto a la docencia postgrado, destacamos aquellas especialidades médicas con asistencia clínica que, hoy día, tienen reconocido en su programa formativo el estudio y manejo de la ER de causa genética y/o metabólica. Serían la especialidad de Pediatría y la de Medicina Interna. Obviamente, no se entiende el conocimiento en profundidad de estas enfermedades sin otras muchas especialidades implicadas e involucradas. Y es que el abordaje diagnóstico-terapéutico de estos pacientes debe ser coordinado y multidisciplinar (Figura 1), teniendo la figura del paciente como eje central.



**Figura 1.** Abordaje coordinado y multidisciplinar de los pacientes con ER.

Además, en la formación de profesionales para ofrecer un diagnóstico de calidad a los pacientes y sus familias, existen plataformas de estudios postdoctorales, másteres, etc., que sin duda son de gran utilidad y calidad.

De esta forma, se podrían conseguir especialistas bien formados y capaces de ofrecer calidad en sus diagnósticos, disponiendo de todas las herramientas de conocimientos, técnicas y pruebas avanzadas. Es fundamental la elaboración, para su difusión y consulta, de Guías para la Práctica Clínica en estas patologías. Son recursos muy útiles para los médicos que “se enfrentan” por primera vez a estos retos diagnósticos.

## 2.1. Diagnóstico clínico (de sospecha) de una enfermedad rara

En el diagnóstico clínico de las ER con base genética, es importante considerar varios puntos:

- Hay que tener en cuenta para el diagnóstico diferencial otros procesos más comunes y frecuentes.
- Vigilar presencia de síntomas persistentes después de tratamientos que estarían aparentemente bien indicados.
- Considerar el diagnóstico de ER, fundamentalmente metabolopatía, si hay antecedentes familiares de muerte en periodo neonatal.
- Una ER se puede manifestar inicialmente a cualquier edad.
- Existen mutaciones esporádicas, en las que no hay casos familiares similares, por lo que la sospecha clínica basada en los antecedentes familiares es imposible en estos casos.

Con estos puntos, es evidente, que el diagnóstico de la mayor parte de las ER se basa en un elevado índice de sospecha. Es importante por ello efectuar esquemas diagnósticos en los que, a partir de determinados síntomas y signos clínicos, se llegue a la orientación de la enfermedad. Ante un nuevo caso de una posible ER, lo fundamental es proporcionar primero cuidado al paciente (tratamiento urgente, si lo requiere) y después a la familia (consejo genético).

Desde el punto de vista fisiopatológico tiene utilidad diagnóstica conocer cómo se pueden dividir las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), que son uno de los conjuntos de ER más importantes que manejamos los clínicos. Así, podemos hablar de:

**Grupo 1:** Trastornos que cursan con *intoxicación*. Se produce intoxicación aguda o progresiva, debida a la acumulación de sustancias tóxicas por el bloqueo enzimático. Aquí se incluirían: enfermedades del metabolismo de los aminoácidos, acidurias orgánicas, intoxicaciones por metales y porfirias. Los datos clínicos característicos de este grupo son:

- No interfieren con el desarrollo embrionario.
- Pueden tener intervalo libre de síntomas.
- Signos clínicos de “intoxicación”, que pueden ser agudos (vómitos, coma, encefalopatía hepática...) o crónicos (retraso del desarrollo, cardiopatía...).

Las crisis metabólicas se suelen desencadenar por cuadros febriles, estados catabólicos, infecciones intercurrentes o transgresiones dietéticas. La mayor parte de estos trastornos son tratables y requieren la eliminación urgente de la toxina. El diagnóstico se basa en la cromatografía de aminoácidos, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en plasma o sangre seca.

**Grupo 2:** Trastornos del *metabolismo de la energía*. Se deben a una deficiencia de la utilización o producción de la energía en el hígado, miocardio, músculo, cerebro u otros tejidos. En este grupo se encuentran las enfermedades de herencia mitocondrial y los trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. Son en general más graves y muy pocos tienen tratamiento específico. También forman parte de este grupo las glucogenosis, hiperinsulinismos, defectos del metabolismo de la creatina y defectos de la vía de las pentosas-fosfato. Los síntomas más frecuentes son: hipoglucemia, hiperlactacidemia, hepatomegalia, hipotonía, miopatía, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y afectación del sistema nervioso central. Algunas de estas entidades pueden interferir con el desarrollo embrionario, dando lugar a dismorfias, displasia y malformaciones. El diagnóstico es difícil y se basa en pruebas funcionales, análisis enzimáticos en tejidos y estudios moleculares.

**Grupo 3:** trastornos que afectan a *moléculas complejas*. Pertenecen a este grupo las enfermedades lisosomales, peroxisomales, defectos congénitos de la glicosilación y de la síntesis del colesterol. Los síntomas son crónicos y progresivos. Su diagnóstico es siempre genético-molecular; también es útil la determinación enzimática. No son tratables a corto plazo. Algunas disponen de terapia enzimática sustitutiva.

## 2.2. Técnicas diagnósticas actuales para las ER de base genética-hereditaria

Es recomendable seguir una secuencia lógica en el diagnóstico, con los siguientes pasos:

1. Sospecha clínica
2. Estudio de biomarcadores (proteínas y metabolitos)
3. Si el diagnóstico de presunción es claro para una sola enfermedad: estudio del gen implicado.
4. En casos en los que las manifestaciones clínicas y los biomarcadores sean menos específicos, se hará la aproximación al diagnóstico molecular a través del estudio de paneles de genes. Estos paneles permitirán diagnosticar de una manera rápida y eficaz pacientes con las características seleccionadas.
5. En los casos en los que aun así no haya orientación diagnóstica clara, se hará el estudio a través de la secuenciación del exoma celular completo. Con esta técnica (y con potentes herramientas bioinformáticas), se ha conseguido identificar nuevos genes en muy poco tiempo. En concreto, están resultando especialmente útiles en las enfermedades mitocondriales y en los trastornos de glicosilación de las proteínas.
6. Una vez encontradas las variantes genéticas, queda lo más importante y crucial, que es: demostrar si son o no la causa de la patogenicidad, como se ha comentado anteriormente en el texto.

Así, las nuevas técnicas de secuenciación masiva han sido decisivas en el avance general del conocimiento biomédico y en particular de las ER de causa

genética. Sin embargo, la estratificación clínica y el conocimiento del fenotipo bioquímico siguen siendo factores decisivos para filtrar los genes de interés y en consecuencia, para avanzar de forma más rápida y segura hacia el conocimiento del genotipo.

Los test funcionales están cada vez más en desuso y en pocas ocasiones ya se recurre a ellos.

### 2.3. Registros de pacientes y enfermedades

Y por último, con relación al manejo diagnóstico de los pacientes con ER, hay que destacar que el conocimiento de la historia natural de estas enfermedades ha mejorado gracias a la creación de registros, tanto nacionales como internacionales, para algunas de ellas. Ello permite obtener información de calidad para estar a la vanguardia de estudios multicéntricos. De hecho, los científicos y médicos especialistas en este campo, están trabajando cada vez más en red, lo que les permite intercambiar los resultados de sus investigaciones y avanzar de forma más eficiente. Es decir, que viaje la información, que viaje la investigación, sin que tengan que viajar los pacientes.

En el caso de las ER, los registros son especialmente importantes dado el escaso número de afectados y la gran dificultad para reunir información en un solo centro o región. Mediante los registros es posible conocer la frecuencia de la enfermedad o enfermedades incluidas en el mismo, así como sus distribuciones geográficas. Además, permiten conocer mejor las necesidades concretas de una enfermedad para poder mejorar su gestión sanitaria a partir de datos reales. Gracias a los registros es posible disponer de herramientas para implicar a los poderes públicos en las necesidades concretas de los pacientes.

Son herramientas fundamentales para avanzar en la investigación en ER, y también para poder organizar los recursos de atención sanitaria de las zonas que recogen a estos pacientes.

El propósito principal de los registros, especialmente de los llamados registros de pacientes, suele ser documentar la historia natural de la enfermedad, incluyendo sus características, manejo, y resultados, con o sin tratamiento. La historia natural puede variar de un grupo de población a otro y suele variar con el tiempo, especialmente si surgen nuevas terapias. Un claro ejemplo de ello son los cambios

en la supervivencia de los pacientes con enfermedades lisosomales desde la introducción de las terapias de sustitución enzimática.

### 3. AVANCES EN TRATAMIENTO

Es indudable que la ciencia ha avanzado de manera espectacular en el tratamiento que se ofrece a los pacientes con ER. Sin embargo, hay que recordar aquí que existen entre 6000 y 8000 ER conocidas, de las cuales alrededor del centenar tienen terapias específicas.

El especialista interesado en ER tiene que saber que la misión fundamental que debe cumplir con sus pacientes “poco frecuentes” es ACOMPAÑAR en el curso natural de la enfermedad; de hecho, en un gran número de patologías es lo único que podemos ofrecer a nuestros enfermos. Y debe ser capaz de preguntar a sus pacientes y familiares “A usted, ¿qué le preocupa?” e intentar resolver aquello que le inquiete a esa persona; ya sea poder caminar, ya sea no tener dolor muscular al levantarse, ya sea querer tener hijos sin esa enfermedad... Por ello, en el tratamiento, además de las terapias específicas (si las hay), son fundamentales los tratamientos sintomáticos y de soporte, así como el consejo genético.

#### 3.1. Tratamiento sintomático y de soporte

##### 3.1.1. Tratamiento sintomático

Algunas patologías, sobre todo al llegar a la edad adulta, pueden tener afectación multiorgánica que requiera tratamientos farmacológicos de uso habitual en la población general. Por ejemplo, las acidemias orgánicas pueden desarrollar miocardiopatía dilatada (que no se suele manifestar en la edad pediátrica) y que precisan tratamiento para ello, como diuréticos, beta-bloqueantes, etc.

Otras enfermedades, como la enfermedad de Gaucher o la fenilcetonuria, se asocian casi invariablemente y por distintas razones fisiopatogénicas a osteoporosis, por lo que es obligado el diagnóstico certero de esta complicación, así como su tratamiento con vitamina D, suplementos de calcio y, casi siempre, asociado a un bifosfonato.

En la enfermedad de Fabry, por la vasculopatía que se origina, hay mayor riesgo de eventos cerebrovasculares, por lo que en los casos con afectación a este nivel, suele ser recomendable el tratamiento antiagregante.

Y es especialmente relevante y frecuente en estas enfermedades el dolor crónico, recurrente e incapacitante, por múltiples causas. Así, los analgésicos convencionales y otros más atípicos (como los neurolépticos) se emplean de forma casi universal en estos pacientes.

### **3.1.2. Tratamiento nutricional**

En algunas ER, como por ejemplo en la fenilcetonuria, o en algunas academias orgánicas, es un pilar fundamental el tratamiento nutricional. Para ello, hay que entrenar y educar a los familiares y/o cuidadores principales en la elaboración de menús especiales, que se adapten a los gustos y vida social de los pacientes. Además, en cualquier unidad de manejo de ER debe incluirse la figura del nutricionista, para la elaboración y diseño de estos menús.

### **3.1.3. Terapias neurocognitivas**

Desafortunadamente, un gran número de estas ER tiene afectación importante del desarrollo intelectual del individuo; y además, esto suele ocurrir desde edades muy tempranas. Por ello, es obligado ofrecer a estos pacientes y a sus familias la posibilidad de terapias neurocognitivas, lo más precozmente posible, además de terapias conductuales o psicoterapias en grupo, adaptado todo ello al perfil de cada paciente. Por tanto, también aquí es fundamental disponer en las unidades multidisciplinares de ER de psiquiatra y psicólogo especializados.

### **3.1.4. Protocolos en situaciones de descompensación y/o emergencia**

Algunas enfermedades metabólicas pueden tener a lo largo de la vida del paciente, situaciones de estrés metabólico o de descompensación, que pueden llegar a poner en riesgo la vida del individuo.

Por ello, una de las principales necesidades que debemos cubrir en estos pacientes es la de tener elaborados protocolos de actuación y manejo en situaciones de emergencia y/o descompensaciones metabólicas, para su consulta y uso en los Servicio de Urgencias. Esto facilita enormemente la labor de los equipos médicos de urgencias, y sobre todo, asegura un manejo adecuado de patologías que, recordemos, no son bien conocidas.

### 3.1.5. Orientación y consejo genético

Debemos conocer, y ser capaces de explicar para hacernos entender, el tipo de herencia que tiene la enfermedad en cuestión de nuestro paciente. Debemos ser capaces de hacer entender las posibilidades de padecer (o de transmitir) la enfermedad que tendrá su descendencia. Y lo que es también muy importante, debemos saber orientar hacia técnicas de diagnóstico pre-implantacional, prenatal, o similar que puedan garantizar tener descendencia libre de esa enfermedad.

Estas situaciones especiales están recogidas en el Real Decreto 1303/2006, del 15 de septiembre (3), con modificaciones posteriores, publicado todo ello en el Boletín Oficial del Estado.

### 3.2. Tratamiento específico

Según Orphanet, Los llamados “medicamentos huérfanos” van dirigidos a tratar afecciones tan infrecuentes que los fabricantes, las industrias farmacéuticas, no están dispuestos a comercializarlos bajo las condiciones de mercado habituales.

El proceso que va desde el descubrimiento de una nueva molécula a su comercialización es largo (unos 10 años de media), caro (varias decenas de millones de Euros) y muy poco seguro (de cada 10 moléculas ensayadas, sólo una suele tener un efecto terapéutico). Es decir, desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad rara no permite, en general, recuperar el capital invertido para su investigación.

Así, los medicamentos huérfanos pueden definirse como: Fármacos que no son desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas, pero que responden a necesidades de salud pública.

De hecho, las indicaciones de un medicamento pueden también considerarse como “huérfanas”, puesto que una sustancia puede ser utilizada en el tratamiento de una enfermedad frecuente pero no haber sido desarrollada para otra indicación infrecuente.

Algunos de estos tratamientos específicos son:

- *Terapia de sustitución enzimática (TSE)*: como en la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Pompe, enfermedad de Hunter, etc.

Se basa en la administración periódica (generalmente cada 1 o 2 semanas) de la enzima deficiente en cada caso. Esta administración suele ser intravenosa, lo que conlleva algunas dificultades e incomodidades para los pacientes que la reciben. Lo ideal es poder administrar esta enzima lo antes posible en cada caso, puesto que la respuesta y la estabilización de la enfermedad (su no-progresión) serán mejores cuanto antes se inicie el tratamiento. Si bien, son medicamentos con un coste muy elevado y por tanto, es conveniente estudiar cuidadosamente su indicación. Su eficacia y seguridad están comprobadas en los ensayos clínicos diseñados para su comercialización. Pero en términos de eficiencia es mucho más complejo; ya que intervienen factores como la calidad de vida del paciente (difícil evaluar de manera objetiva) medida por cuestionarios de dolor y calidad de vida; las horas de productividad ganadas/perdidas según la sintomatología del paciente, etc.

- *Terapia de reducción de sustrato (TRS)*, como en la enfermedad de Gaucher, con el miglustat. El objetivo de este tratamiento es disminuir la producción de sustrato, y por lo tanto, su acumulación en las células afectadas. Son tratamientos que se suelen administrar por vía oral, pero que en algunas ocasiones los pacientes toleran mal por los efectos gastrointestinales. Su coste, aunque elevado, suele ser algo menor que las TSE.
- *Chaperonas moleculares*: la enfermedad de Fabry es la primera en la que se ha comercializado este tipo de medicamentos, con el uso de migalastat. Se está investigando en fases ya avanzadas en otras patologías, como la enfermedad de Pompe. Su mecanismo de acción es muy novedoso y se basa en que la chaperona se une a la enzima no-funcionante, cambia su plegamiento, y la hace activa. Son tratamientos cuya seguridad es muy alta (los eventos adversos observados en los ensayos clínicos en fase III suelen ser menores y no obligan a la suspensión del fármaco). Su eficacia frente a placebo es estadísticamente significativa, comparado con TSE, han demostrado no-inferioridad. Si bien, al igual que con la TSE, es muy complicado valorar la eficiencia de estos tratamientos.

Es posible que en un futuro asistamos, para algunos pacientes al tratamiento combinado específico con varios tipos de terapias (por ejemplo, TSE con chaperonas). Sin embargo, entraña una gran responsabilidad para el médico prescriptor

decidir cuándo iniciar uno de estos tratamientos tan costosos, y con escasa experiencia de uso. Y no sólo cuándo iniciarlos, sino también, criterios de eficacia en práctica clínica real, criterios de interrupción o cese del tratamiento... Es por ello que, como se plantea posteriormente en este capítulo, es indudablemente necesaria la creación de comités evaluadores y de seguimiento.

### 3.3. Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas constituyen un grupo de medicamentos de uso humano basados en la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería de tejidos. Son estrategias terapéuticas nuevas que abren una puerta de esperanza para los pacientes de un gran número de ER sin tratamientos actuales eficaces.

Los medicamentos de terapia avanzada en ER se encuentran en un alto porcentaje de casos en fase de investigación básica y desarrollo preclínico. En gran medida esto es así puesto que el desarrollo de los mismos va asociado a los avances en los conocimientos de las bases moleculares y fisiopatológicas de la enfermedad. La mayor atención que este grupo de enfermedades, tan heterogéneo y tan poco prevalentes, ha recibido por parte de las instituciones sanitarias en el mundo occidental ha representado un impulso tanto en la investigación básica como en el desarrollo de nuevas terapias, y en especial en terapias avanzadas. Así, para enfermedades de las que se dispone de un buen conocimiento sobre su biología encontramos ensayos clínicos en diferentes fases de desarrollo y empiezan a surgir los primeros medicamentos comercializados, de acuerdo con la legislación existente para medicamentos de terapias avanzadas, en cuanto a medicamentos huérfanos que son considerados.

Ésta es sin duda un área de presente y futuro y cuyos avances pueden dar respuesta al tratamiento de muchas enfermedades, hoy huérfanas de curación.

### 3.4. Equidad y coste económico en el tratamiento de las ER

En nuestro medio, por la universalidad de la sanidad pública, todos los pacientes tienen derecho a recibir el mejor tratamiento posible para su enfermedad. Como consecuencia de ello, los responsables de la gestión sanitaria deben conocer su coste económico y reservar los fondos monetarios necesarios para ello. Son cálculos complejíssimos, aunque una buena aproximación al tema es el análisis

del gasto global en medicamentos para enfermedades raras y, de un modo más particular, el coste de los cuidados médicos y no médicos para cada enfermedad.

Así, los costes derivados de la atención y tratamiento de las ER pueden dividirse en:

- Costes directos (medicamentos, equipos y dispositivos de ayuda, hospitalizaciones, etc)
- Costes indirectos (horarios familiares, cambios de trabajo, bajas laborales, etc).

El coste anual medio por medicamento huérfano, de un modo general, se estima en alrededor de los 35.000 euros, y el porcentaje que estos medicamentos representan en el coste global de la facturación en algunos países oscila entre el 1% y el 2%, con tendencia a aumentar hasta el 5% en los próximos cinco años (4). Si bien, hay mucha variabilidad según cada enfermedad concreta. Así, por ejemplo, enfermedades como las mucopolisacaridosis (muy invalidantes desde la infancia) que tiene TSE, su coste anual alcanza los 500.000 euros por paciente (5).

### 3.5. Eficiencia en el tratamiento de las ER

El análisis de coste-eficacia es, probablemente, el aspecto más complicado en la valoración de un medicamento para una enfermedad poco frecuente o minoritaria, ya que los estudios necesarios para dar consistencia estadística requieren muestras de pacientes mucho mayores que las que tenemos en las ER; y la variabilidad socioeconómica de los países también es enorme, como para asumir directrices internacionales.

El método para evaluar la eficiencia más utilizado es el coste-efectividad. Existen dos variantes: la QALY (*quality-adjusted life years*) y la DALY (*disability-adjusted life years*). Ambas evalúan la suma económica necesaria para una determinada mejoría en la calidad de vida o en la minusvalía de los pacientes. Sin embargo, la medida del coste-efectividad no es idónea para valorar un tratamiento nuevo, en un paciente que casi siempre ha recibido otros tratamientos previos y que normalmente no se puede comparar con otro tratamiento similar (porque a menudo no lo hay). Así que, desde esta perspectiva, cualquier tipo de mejoría, o incluso de estabilización, resultará rentable en los pacientes con ER.

Por tanto, hay que valorar enfermedad por enfermedad y paciente por paciente.

Es muy recomendable que nuestros gobiernos (central y autonómicos) puedan revisar los sistemas de financiación. Es evidente que se necesita encontrar sistemas que abaraten el coste de estos tratamientos a los sistemas públicos de salud (6), y que establezcan los mismos criterios para los pacientes. De hecho, en los últimos años, las asociaciones de pacientes y los médicos que manejan estas enfermedades, abogan por la creación de una “caja única” a nivel estatal (o cuando menos a nivel autonómico) para financiar el gasto generado por las ER. Es innegable que en ocasiones hay disparidad en las aprobaciones de tratamientos entre regiones y, más asombroso aún, entre hospitales.

#### 4. CONSIDERACIONES GENERALES EN EL MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LAS ENFERMEDADES RARAS

En los últimos años, hemos asistido a un gran avance en el cuidado de los pacientes con ER, y ello supone que su esperanza de vida ha aumentado notablemente. De este modo, se ha convertido en un punto clave el PROCESO DE TRANSICIÓN de la edad pediátrica a la edad adulta. En este sentido, la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) han elaborado recientemente un documento de consenso en el que se perfilan unas directrices para llevar a cabo este proceso de transición de una manera exitosa (7).

Como ya se ha comentado anteriormente, es fundamental el TRABAJO EN RED para avanzar en el manejo de las ER.

El abordaje de las enfermedades minoritarias es complejo y cambiante. En muy pocos años hemos asistido a avances tecnológicos que posibilitan nuevos tratamientos, de manera cada vez más rápida y decisiva. Desde la perspectiva actual, hay algunos mecanismos que pueden facilitar este abordaje:

- **SOPORTES ELECTRÓNICOS COMUNES:** es obligado permitir compartir información clínica a través de las aplicaciones de historia clínica electrónica que se están implementando en los hospitales. Así, por ejemplo, los distintos especialistas involucrados en el seguimiento de pacientes de una misma familia pueden compartir, intercambiar y consultar información clínica relevante y útil para una adecuada atención médica.

- **REGISTROS DE ENFERMEDADES:** registros clínicos que permitan conocer la evolución, el curso natural, la respuesta a los tratamientos (cuando los hay) y poder obtener información de calidad que se pueda emplear en estudios multicéntricos y ensayos clínicos internacionales.
- **CENTROS “VIRTUALES” DE REFERENCIA:** optimizar y aprovechar los conocimientos de médicos expertos en determinadas materias para servir de referentes a la hora de un trabajo en red sobre determinadas patologías, incluso para la elaboración de registros.
- **EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES:** cuyo eje central sea el propio paciente, en los que exista la figura del coordinador o gestor de casos.

Dado que los tratamientos específicos disponibles tienen un coste tan elevado, es prioritario establecer estrategias de accesibilidad al tratamiento, que permita optimizar el uso de recursos. Algunas consideraciones y propuestas que se plantean, y que ya están en marcha en diversas regiones de nuestro país, son:

- **CREACIÓN COMITÉS EVALUADORES:** Distribuidos por comunidades autónomas, deben ser multidisciplinares, con presencia de clínicos, farmacéuticos, genetistas, etc. Estos comités se deben reunir periódicamente para exponer/discutir los casos clínicos complejos en relación con las decisiones de tratamiento. De ellos, deben generarse decisiones vinculantes para: indicación, inicio, evaluación de respuesta, cese/continuación de dichos tratamientos. Sólo así se puede garantizar mínimamente la equidad en el acceso a estos tratamientos.
- **SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRATADOS (Y NO TRATADOS):** Debe ser presencial (o virtual) en centros de referencia, al menos una vez al año, por parte de expertos en cada patología. Es recomendable que se incluya una “check-list” de revisiones y pruebas complementarias que son necesarias realizar en cada paciente (ni más, ni menos). Esto ahorraría muchos costes, desplazamientos innecesarios de los pacientes, lo que redundaría en mejorar su calidad de vida.
- **ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS:** Una vez decidida la indicación de tratamiento específico, éste debe administrarse en el hospital más cercano al paciente, para interferir lo menos posible en su vida personal, familiar y profesional.

## 5. PUNTOS CLAVE

- El diagnóstico en una ER debe basarse en datos clínicos y datos genético-moleculares.
- Es fundamental la formación especializada de los profesionales que atienden ER para garantizar un manejo adecuado en el diagnóstico y tratamiento.
- El abordaje de estos pacientes debe ser multidisciplinar y su eje central debe ser siempre el paciente.
- Los tratamientos sintomáticos y de soporte son esenciales en las ER; de hecho, en la mayoría de ellas, son los únicos tratamientos que tenemos disponibles.
- Las terapias específicas son costosas, por lo que se requieren comités evaluadores donde se planteen estos casos y se puedan tomar decisiones vinculantes en cuanto a estos tratamientos (uso e indicaciones).
- El futuro es prometedor con las terapias avanzadas, que incluyen: terapia génica, terapia celular e ingeniería de tejidos.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvallo P. Conceptos sobre genética humana para la comprensión e interpretación de las mutaciones en cáncer y otras patologías hereditarias. *Rev Med Clin Condes.* 2017;28:531-7.
2. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, *et al.* Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008;10:294-300.
3. Boletín Oficial del Estado. Madrid, 16 de septiembre 2006, núm. 222, pp. 32650-32679.
4. Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F, Antonov K. Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:225.
5. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy.* 2015;119:964-79.

6. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:42.
7. Pérez-López J, Ceberio-Hualde L, García Morillo JS, Grau-Junyent JM, Hermida Ameijeiras A, López-Rodríguez M, Morales-Conejo M, Nava Mateos JJ, Aldámiz Echevarri Azuara LJ, Campistol J, Couce ML, García-Silva MT, González Gutiérrez-Solana L, del Toro M, y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP). Proceso de transición de la asistencia pediátrica a la adulta en pacientes con errores congénitos del metabolismo. Documento de consenso. *Med Clin.* 2016;147:506.e1-7.

# EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

---

Pablo Daniel Lapunzina Badía



PABLO DANIEL LAPUNZINA BADÍA

El Dr. Lapunzina es Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Buenos Aires (1989). Realizó el MIR de pediatría en el Hospital de Niños de Buenos Aires (1990-1993), siendo posteriormente jefe de residentes. En 1995 realizó un Máster en genética molecular y la especialidad de medicina embrio-fetal. En 2008 obtuvo el PhD en la Universidad de Buenos Aires. Trabajó como médico genetista en ese Hospital durante los años 1995-2000 y a continuación comenzó en el 2001 en el Hospital Universitario la Paz también como médico genetista.

Actualmente es coordinador del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz y es el Director Científico del CIBERER.

Ha sido autor y coautor de más de 180 artículos, 23 capítulos y 5 libros. Su trabajo se ha focalizado en desórdenes genómicos, síndromes de sobrecrecimiento, síndromes con fallo en el crecimiento y síndromes con alteración del imprinting. Junto con su grupo de investigación, el Dr. Lapunzina ha descrito varias nuevas enfermedades y síndromes (asociación CLAPO, síndrome de microdelección 8q21.1, nuevo síndrome de sobrecrecimiento, osteogénesis imperfectas, etc.) y ha contribuido de manera destacada con el mapeo de varios genes asociados a enfermedades.

## 1. INTRODUCCIÓN

Como se ha mencionado anteriormente en este manuscrito, en la Unión Europea, una enfermedad se considera rara cuando afecta a no más de 1 persona cada 2000. Esto significa que entre 6000 y 8000 enfermedades raras diferentes afectan o afectarán a unos 30 millones de personas en la Unión Europea, y a alrededor de unos 3 millones de personas en España (1).

Las enfermedades raras son enfermedades crónicas, debilitantes y que ponen en peligro la vida. El impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, de los cuales muchos son niños, es tremendamente significativo. Los factores genéticos juegan un papel importantísimo en la inmensa mayoría de estas enfermedades, ya que más del 90% de las enfermedades raras son genéticas y crónicas, lo que genera discapacidades a largo plazo. Pueden ser difíciles de diagnosticar, muy a menudo carecen de un tratamiento efectivo, y generalmente requieren atención especializada y acceso a centros expertos (2).

Por otra parte, hay un gran déficit en las oportunidades terapéuticas para los pacientes con enfermedades raras. Existen dificultades particulares en los ensayos clínicos para enfermedades raras, que involucran un pequeño número de pacientes y con frecuencia carecen de resultados bien definidos (3). Sin embargo, si bien las enfermedades raras se consideran muy diversas y diferentes entre sí, existen elementos comunes entre las enfermedades raras que pueden utilizarse y explotarse, y esto se logra mejor a través de enfoques de colaboración, por ejemplo, co-desarrollo de sistemas y modelos comunes a muchas enfermedades raras y compartiendo ese conocimiento y experiencia con toda la comunidad científica internacional. Existe una necesidad urgente de una mejor integración de la investigación en enfermedades raras, en particular con vistas a compartir enfoques, recursos y datos que mejorarán el desarrollo de diagnósticos y terapias (4). Esta integración exige un cambio cultural respetando la protección de datos y requerimientos éticos, y la participación directa de todas las partes interesadas (científicos, médicos, pacientes, industria, administración) para centrarse colectivamente en el resultado clave que es una mejor salud, a través de mejores diagnósticos y terapias para personas que viven con enfermedades raras en todo el mundo.

## 2. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN EUROPA

Muchas investigaciones en enfermedades raras están fragmentadas y compartimentadas, llevando a una falta de integración, a la duplicación de esfuerzos, a falta de masa crítica, a un pensamiento en “silos” y a un uso ineficiente de los recursos, obstaculizando el progreso hacia un mejor diagnóstico y una mejor terapia para las enfermedades raras en todos los pacientes de Europa.

En Europa, se han realizado grandes inversiones, más de mil millones de euros, desde el Séptimo Programa Marco y el Horizonte 2020 en más de 200 proyectos de colaboración relacionados con enfermedades raras. Los proyectos financiados cubren casi todos los campos de la Medicina: la genética molecular, las enfermedades metabólicas, la neurología, los trastornos neuromusculares y musculoesqueléticos, los trastornos cardiovasculares, hematológicos, la inmunología, el cáncer, las enfermedades infecciosas, la nefrología, urología, salud mental, oftalmología y dermatología. La financiación de la UE facilitó la formación de equipos multidisciplinarios de universidades, organismos de investigación, la creación y el avance de PYMEs, de organizaciones industriales y de asociaciones de pacientes de toda Europa.

Casi todos los países europeos además pertenecen a IRDiRC, el Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (1). Este consorcio ha sido creado para cubrir la necesidad de colaboración internacional en el área de investigación de enfermedades raras. El IRDiRC comenzó en 2011 con la colaboración de la Comisión Europea y los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. como instituciones iniciadoras; hoy tiene más de 50 socios de los cinco continentes.

Los ambiciosos objetivos de IRDiRC para el 2020 eran diagnosticar todas las enfermedades raras existentes y tener disponibles 200 nuevas terapias para los pacientes. Dado que los primeros objetivos del IRDiRC se alcanzaron con anticipación, la tercera conferencia IRDiRC, celebrada en París del 8 al 9 de febrero de 2017, dedicó un tiempo para discutir sobre los nuevos objetivos de la iniciativa. La nueva visión de IRDiRC es facilitar que todas las personas que viven con una enfermedad rara reciban un diagnóstico preciso, atención y terapia disponible en el plazo de un año después de acudir a atención médica. Para cumplir estos objetivos, IRDiRC ha establecido tres nuevos objetivos para 2017-2027: 1). Todos los pacientes que lleguen a la atención médica con una sospecha de enfermedad rara deberán ser diagnosticados dentro de un año si su trastorno es conocido y todos los individuos actualmente no diagnosticados entrarán en un grupo de

diagnóstico e investigación globalmente coordinado; 2). Se aprobarán 1000 nuevas terapias para enfermedades raras, la mayoría de las cuales se enfocarán en enfermedades sin otras opciones terapéuticas aprobadas; y 3). Se desarrollarán metodologías para evaluar el impacto de los diagnósticos y terapias en pacientes con enfermedades raras (1).

### 3. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

En España, la financiación de la investigación en enfermedades raras es importante y desde el punto de vista operativo, está muy focalizada y centrada en el CIBERER, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.

El CIBERER es una de las 11 áreas temáticas que componen el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), consorcio de investigación español en el ámbito de la investigación biomédica y con un gran potencial científico, dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) - Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. El área de Enfermedades Raras integra 62 grupos de investigación y 20 grupos clínicos vinculados, manteniendo su independencia en cuanto a la gestión científica. Su estructura organizativa tiene como base los grupos de investigación participantes y su actividad piloto sobre los Programas de Investigación y los Programas Transversales, habiendo un coordinador por cada Programa que pertenece al Comité de Dirección. Las decisiones científicas son tomadas por el Director Científico, asesorado por dicho Comité de Dirección y el Comité Científico Externo (5). El Comité de Dirección está presidido por el Director Científico y lo integran los coordinadores de los programas y el gerente de CIBER. El Comité Científico Externo es un órgano de apoyo y asesoramiento científico, formado por investigadores de especial relevancia, a nivel internacional, en el ámbito de ciencias de la salud que se han distinguido por su trayectoria profesional o científica afín a los objetivos del Consorcio. Los máximos órganos de gobierno del CIBERER son el Consejo Rector y la Comisión Permanente, comunes para todas las áreas de investigación CIBER. El Consejo Rector está constituido por tres representantes del ISCIII y por un representante institucional de cada uno de los centros consorciados. Lo preside el Director del ISCIII y se reúne con periodicidad semestral. Tanto el funcionamiento como las finalidades de los órganos de gobierno, de apoyo y asesoramiento, quedan establecidas en los estatutos del CIBER. Se han incorporado tanto al Consejo Asesor Externo como al recientemente creado Comité Asesor de Pacientes, varios representantes de las asociaciones de pacientes, con el objetivo de introducir en forma directa a las

entidades que representan a los pacientes en las estructuras de asesoramiento del Comité de Dirección del CIBERER (5).

#### 4. INTERCAMBIO DE DATOS Y ESTÁNDARES COMUNES EN ENFERMEDADES RARAS

Es absolutamente imprescindible que los datos generados en proyectos individuales de cada país o de cada región, puedan ser compartidos al resto de la comunidad internacional. Este principio se ha desarrollado aún más en la “*Carta internacional de principios para el intercambio de bioespecímenes y datos*” (6), que el IRDiRC apoyó (7). Otros recursos e infraestructuras para la investigación de enfermedades raras, como DECIPHER, RD-Connect y PhenomeCentral, han adoptado estos principios y proporcionan mecanismos para el intercambio de datos. Además, los “*Recursos reconocidos de IRDiRC*” incluyen la nomenclatura HGVS, que establece recomendaciones para facilitar el informe y el intercambio de información sobre el genoma; y la directriz “*Marco para el intercambio responsable de datos genómicos y relacionados con la salud*” (8). IRDiRC también es compatible con los Principios de datos FAIR, es decir, los datos producidos y publicados por los investigadores deben ser identificables, accesibles, interoperables y reutilizables (9).

#### 5. USO DE NOMENCLATURAS Y ONTOLOGÍAS COMUNES

Existe cierta heterogeneidad en el uso de nomenclaturas y codificaciones en las herramientas y registros de enfermedades raras. Así, para las enfermedades, sistemas de codificación tales como: OMIM, ORPHA, ICD9CM, ICD10CM, SNOMED-CT, MalaID, UMLS, DOID, GARD, MeSH, MedDRA y NCI, entre otras, están en uso en todo el mundo. A la vez, la codificación de signos, síntomas y hallazgos clínicos, utiliza ICD9CM, ICD10CM, SNOMED-CT, UMLS\_CUI?, MESH, NCI, MedDRA y HPO. A esto hay que sumarle iniciativas locales tales como la codificación del LLDB y POSSUM y la codificación de los Estudios Latino Americano y Español de Malformaciones Congénitas (ECLAMC y ECEMC, respectivamente) para los defectos congénitos. Probablemente en el ámbito europeo e internacional, la codificación de enfermedades imprescindible requiere de códigos ORPHA y OMIM y la de signos, síntomas y hallazgos clínicos la de HPO; esta última básicamente porque se trata de una clasificación ontológica.

Las ontologías son una representación entendible por ordenadores en un área de conocimiento basado en un vocabulario estandarizado y controlado para describir entidades y las relaciones semánticas entre ellas (10,11). Las ontologías se utilizan cada vez más en diferentes campos de la ciencia y la Medicina, ya que son extremadamente valiosas para la integración de datos, la organización, la búsqueda y el análisis. Como se comentó anteriormente, dos de los tipos más importantes de ontologías para la Medicina clínica y la investigación de enfermedades raras son ontologías de características fenotípicas (signos, síntomas y hallazgos de enfermedades) (11), y ontologías de enfermedades y grupos de enfermedades (nosologías) (12). Es importante que las ontologías sean interoperables; esto se logra mejor si existe una superposición mínima en los conceptos cubiertos por las ontologías (ortogonalidad) y si las ontologías son semánticamente compatibles entre sí (13,14). Hasta la fecha, IRDiRC ha promovido el uso de varias herramientas de ontología, incluida la Human Phenotype Ontology (HPO) (14), la Ontología de Enfermedades Raras de Orphanet (ORDO) (15) y el conjunto de términos fenotípicos proporcionados por el Consorcio Internacional sobre terminología de fenotipos en humanos (16).

## 6. DIAGNÓSTICO ASOCIADO A LA INVESTIGACIÓN EN LOS CENTROS ASISTENCIALES

Un diagnóstico molecular preciso es esencial para el manejo del paciente y el asesoramiento familiar, así como para la investigación en enfermedades raras, incluidos los estudios de historia natural, la identificación de biomarcadores y los ensayos clínicos. Hay alrededor de 7000 enfermedades raras y los genes responsables de estas patologías se conocen en algo más de la mitad de éstas, por lo tanto, alrededor de 3000 todavía están sin una patogénesis molecular definida. Además, una fracción significativa de pacientes con enfermedades raras no tiene un diagnóstico molecular debido a la falta de acceso universal a las pruebas de diagnóstico. Para que las pruebas de diagnóstico estén disponibles para la mayoría de las enfermedades raras para el año 2020, la investigación debe enfocarse en el descubrimiento de los genes para los 3000 fenotipos que actualmente no tienen un gen asociado a la enfermedad (17). Otro desafío al que nos enfrentamos es el diagnóstico más allá del exoma, y las estrategias para superar estas barreras al descubrimiento de genes son limitadas; el desarrollo de enfoques innovadores para el descubrimiento es necesario para resolver estas enfermedades no resueltas (17). Los esfuerzos internacionales para establecer pautas para el informe médico de la secuenciación exómica/genómica

en un entorno clínico, incluido el enfoque para informar hallazgos incidentales, acelerarán la entrega de pruebas coste-efectivas de alto rendimiento. Existen directrices para la secuenciación diagnóstica de nueva generación desarrollada por EuroGentest y la Sociedad Europea de Genética Humana (18). Además, el flujo bidireccional necesario entre la clínica y la investigación está avalado por las Políticas y Directrices de IRDiRC (19).

## **7. INVESTIGACIÓN SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES**

La realización de estudios de investigación sobre la historia natural de las enfermedades raras facilita la identificación de las características particulares de cada enfermedad que se pueden utilizar para planificar y realizar investigaciones clínicas específicas para tratamientos de enfermedades raras. Este conocimiento también sirve para definir la población de pacientes que se pueden beneficiar de un ensayo clínico, desarrollar biomarcadores para medir la progresión de la enfermedad y/o la respuesta terapéutica, determinar criterios clínicos de valoración de la enfermedad, y decidir sobre la duración del estudio (1). Como las enfermedades raras son muy diversas y heterogéneas, no existe un conjunto de elementos de datos que puedan recomendarse para la recopilación de datos sobre la historia natural en todos los estudios de enfermedades raras; más bien, las características de la enfermedad deben reflejar las características prominentes de cada una de esas enfermedades raras (20).

## **8. LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS CONTRIBUYE TAMBIÉN AL CONOCIMIENTO DE LAS ENFERMEDADES COMUNES**

Los métodos de investigación genética y clínica que los investigadores de enfermedades raras usamos, están generando lentamente conocimientos que benefician a los estudios de enfermedades comunes (1). La mayoría de las enfermedades comunes no son enfermedades únicas sino que tienen orígenes variados, y a medida que la secuenciación del exoma se introduce en la atención clínica, la promesa de la medicina de precisión o medicina genómica continúa motivando la creación de subgrupos de enfermedades cada vez más pequeñas. Este enfoque presenta muchos de los mismos desafíos con los que los investigadores de enfermedades raras estamos familiarizados: desarrollar colaboraciones clínicas cercanas, reclutar suficientes pacientes para un ensayo

y encontrar resultados estadísticamente significativos en cohortes pequeñas. Los investigadores en enfermedades raras somos expertos en estudios de pocos pacientes. Si bien estas cohortes pequeñas fueron alguna vez desestimadas como sujetos de investigación, los defensores de la medicina personalizada consideran los ensayos clínicos de subgrupos de pacientes cada vez más pequeños como el objetivo final. En 2008, el NIH estableció su Programa de Enfermedades No Diagnosticadas, que combina la secuenciación genómica con datos clínicos para identificar las causas de las enfermedades no diagnosticadas. Los estudios de estos casos dentro del programa han revelado muchas relaciones entre enfermedades raras y comunes. Por ejemplo, se encontró que un adolescente con anomalías neurológicas y óseas portaba una mutación en un gen (SMS), que afecta el desarrollo óseo y conducía a osteoporosis. Su enfermedad, llamada síndrome de Snyder-Robinson, se está utilizando como modelo para evaluar las opciones preventivas para la osteoporosis, que es común en las personas de edad avanzada, a pesar de que carecen de mutaciones de SMS. Del mismo modo, los estudios sobre la progeria, un síndrome raro que causa envejecimiento prematuro, han revelado el funcionamiento celular que es importante en muchas afecciones relacionadas con el envejecimiento, como osteopenia o enfermedades vasculares. Con base en estos y otros éxitos, el programa NIH se amplió en 2015 para incluir varios sitios clínicos. El CIBERER ha iniciado en 2015 un programa de investigación similar financiado con fondos públicos que está comenzando a dar las pistas y herramientas necesarias para tratar no sólo enfermedades raras sino también comunes.

## 9. BIOMARCADORES

Un biomarcador es un rasgo biológico medible y que es un indicador de procesos biológicos y patogénicos normales y/o respuestas a intervenciones terapéuticas u otras (21). Se ha sugerido que el uso de biomarcadores apropiados puede reducir el costo general de desarrollar nuevos tratamientos innovadores, incluidas terapias para enfermedades raras. Por otra parte, los biomarcadores también pueden mejorar la eficacia y la seguridad de los nuevos tratamientos y proporcionar una vía más racional para facilitar los avances en el desarrollo terapéutico preclínico y clínico de enfermedades raras. Sin embargo, se debe enfatizar que el uso de biomarcadores en la investigación biomédica tiene varias limitaciones, ya que pueden correlacionarse o no con los resultados clínicos. El trabajo necesario para comprender la relación de los cambios en los biomarcadores con un resultado clínico u otros aspectos de un sistema biológico a menudo es sustancial y

el diálogo temprano con las autoridades reguladoras es esencial para facilitar la traducción exitosa de biomarcadores (22).

## 10. REGISTROS DE PACIENTES

Los registros de pacientes son bases de datos organizadas donde se recopila la información del paciente y su familia, incluidos los antecedentes demográficos, médicos y familiares y que se almacena y está disponible para su recuperación a través de métodos estandarizados y seguros. Los registros de pacientes se reconocen cada vez más como herramientas cruciales para la investigación en enfermedades raras (23), pero sigue existiendo una clara necesidad de estandarización, coordinación y desarrollo. Los datos clínicos estandarizados y de alta calidad son críticos para los registros de pacientes que requieren el uso sistemático de ontologías como HPO. Sin embargo, los registros de pacientes que no se mantienen actualizados por las propias familias son poco útiles, ya que la información clínica, terapéutica y del seguimiento de cada persona con enfermedad rara es vital para poder comprender la historia natural de la enfermedad. Por ello, los registros de pacientes con enfermedades raras deben superar muchos desafíos para que puedan ser útiles y pueda aprovecharse todo su potencial en investigación de enfermedades raras: a) falta de armonización debido a la alta variabilidad entre los registros según los sistemas de codificación de enfermedades raras, la cobertura geográfica y el tipo de datos recopilados; b) falta de intercambio de datos, ya que solo una minoría comparte datos con otras bases de datos, biobancos o centros de especialización; c) falta de sostenibilidad ya que los registros de pacientes con enfermedades raras a menudo caducan debido a la falta de compromiso de los proveedores de datos, la falta de fondos o la finalización de los estudios que lo sustentan, lo que lleva a la pérdida de datos y la pérdida de inversión; y d) falta de utilidad para la investigación debido a la ausencia de control de calidad, elementos de datos estandarizados y datos genéticos (1).

## 11. IMPORTANCIA DE LOS BIOBANCOS

Los biobancos son colecciones de muestras biológicas con datos médicos asociados. El biobanco es una herramienta esencial para proporcionar acceso a muestras biológicas humanas de alta calidad y datos para la investigación básica y traslacional. La investigación de enfermedades raras se beneficia de

las muestras biológicas que se poseen los biobancos, ya que cada muestra de una persona con una enfermedad rara tiene un altísimo valor, debido a que puede potencialmente ser la clave para responder una pregunta de investigación importante. La rareza y la diversidad de las enfermedades raras y sus muestras biológicas asociadas presentan desafíos y oportunidades específicas para los biobancos, que requieren colaboración, armonización y necesidad de ser compartidas internacionalmente (24,25). La información a compartir, administrar y acceder para las muestras biológicas debería ser un proceso simple y confiable, ya que es crucial para la investigación en enfermedades raras y contribuye al desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, descubrimiento de nuevos biomarcadores, identificación de potenciales dianas terapéuticas y pruebas de respuestas terapéuticas a medicamentos. Los biobancos deben contemplar los siguientes desafíos para desarrollar todo su potencial en la investigación de enfermedades raras: a) falta de políticas para el intercambio de datos, el acceso, la atribución y protección, y la armonización de la información sobre muestras biológicas; b) falta de intercambio de muestras y datos; c) falta de sostenibilidad; y d) falta de flexibilidad para la investigación.

## **12. INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA EN ENFERMEDADES RARAS: ENSAYOS CLÍNICOS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.**

Los ensayos clínicos representan un desafío importante para el desarrollo de terapias destinadas a tratar, curar o más raramente prevenir enfermedades raras. En comparación con las enfermedades comunes, la investigación clínica en este campo está asociada con varios obstáculos que pueden poner en peligro la realización de estas investigaciones. El número pequeño de pacientes con cada enfermedad rara, junto con la dispersión geográfica, aumentan la complejidad del diseño y el rendimiento de los ensayos clínicos cuyo objetivo es proporcionar información de eficacia y seguridad que respalde una autorización de comercialización/aprobación de estas terapias (26). Sin embargo, la introducción de legislación sobre enfermedades raras y los procedimientos de designación huérfana han permitido que una no despreciable cantidad de fármacos estén desarrollándose dentro del proceso de investigación (26).

Se requieren esfuerzos combinados de los investigadores, la industria, los representantes de los pacientes, las instituciones de investigación y las autoridades reguladoras para superar todos los cuellos de botella asociados con los ensayos clínicos para los pacientes con enfermedades de baja prevalencia. Gracias a

estas estrategias, en los EE. UU., El 47% y el 41% de los nuevos medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2015 y 2016, respectivamente, fueron para indicaciones poco frecuentes (27,28).

Hasta la fecha, un número limitado pero creciente de medicamentos llamados huérfanos (medicamentos para enfermedades raras) están llegando lentamente a los pacientes. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades raras aún no tienen ningún tratamiento efectivo. Para traducir los resultados de la investigación en medicamentos huérfanos aprobados en beneficio de los pacientes, es importante que la industria farmacéutica participe en el proceso de desarrollo. Esto requiere fortalecer los vínculos entre el mundo académico y la industria para traducir estos en nuevas herramientas de diagnóstico y terapias. La investigación sobre medicamentos efectivos para las enfermedades raras también es importante para otros campos, ya que las enfermedades raras pueden servir como modelos para enfermedades más comunes y la complejidad de las enfermedades raras a menudo requiere enfoques innovadores multidisciplinarios.

Con el avance del genotipado de las enfermedades y su correlación con los mecanismos moleculares de acción de las drogas, las enfermedades comunes se fragmentarán cada vez más en grupos de enfermedades menos comunes. La mayoría de las nuevas terapias se dirigirán necesariamente a poblaciones más pequeñas, lo que significa que el modelo comercial predominante para el desarrollo farmacéutico debe cambiar en un futuro inmediato.

### 13. INVESTIGACIÓN CON MODELOS ANIMALES

Actualmente, solo entendemos las funciones biológicas de un número limitado de nuestros genes. Los modelos animales y celulares, incluidos los modelos humanizados, proporcionan información sobre la función de los genes y los mecanismos que subyacen a las enfermedades raras. Estos animales o modelos funcionales se pueden manipular experimentalmente mucho más fácilmente que los humanos por razones éticas y técnicas, permitiendo responder preguntas importantes que no se pueden abordar en los pacientes (29). Los modelos experimentales permiten intervenciones complejas para poder estudiar mecanismos causales de las enfermedades genéticas y para proporcionar aspectos de la fisiopatología que facilite el desarrollo de terapias dirigidas.

## 14. LA INVESTIGACIÓN Y LA IMPORTANCIA DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

El papel de las organizaciones y asociaciones de pacientes es fundamental en la Investigación en enfermedades raras. Los representantes de las organizaciones de pacientes participan en comités y grupos de trabajo de Instituciones de investigación tales como IRdIRC, Orphanet, CIBERER y muchas otras, para garantizar que las opiniones y la perspectiva de los pacientes se tengan en cuenta durante la planificación estratégica de las actividades. Muchas organizaciones de pacientes también financian investigaciones científicas, apoyan el diagnóstico y colaboran con la difusión de recomendaciones para mejorar las políticas y prácticas de investigación de enfermedades raras.

En España, FEDER, la Federación Española de Enfermedades Raras. FEDER une a toda la comunidad de familias con enfermedades raras en España, haciendo visibles sus necesidades comunes y proponiendo soluciones para mejorar su calidad de vida, representando sus intereses, defendiendo sus derechos y promoviendo mejoras concretas para lograr su plena inclusión social. FEDER es reconocida como una organización de referencia de las enfermedades raras en España, América Latina y Europa, por su capacidad de representación y defensa de los derechos de los pacientes y familias con enfermedades raras, por la calidad de sus servicios y por la cohesión de su movimiento asociativo. FEDER defiende los valores de lo minoritario, la unidad y las personas. Además defienden la equidad, participación, solidaridad, calidad, sostenibilidad y transparencia. FEDER colabora a través de todas sus entidades asociadas con la investigación en enfermedades raras.

## 15. CONCLUSIONES. LA NECESIDAD DE UN PLAN NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

El futuro de la investigación en enfermedades raras debería centrar todos sus esfuerzos a través de la cooperación y colaboración nacional e internacional, con los objetivos finales de facilitar los medios para proporcionar un diagnóstico para todos los pacientes con enfermedades raras y contribuir al desarrollo de nuevas terapias para estas enfermedades. Las agencias de financiación, la industria farmacéutica, los investigadores, las agencias reguladoras y las asociaciones de pacientes con enfermedades raras deberían armonizar los esfuerzos para abordar los problemas comunes. La implementación de un Plan Nacional de Medicina

Genómica, es el paso crucial que han dado los países de nuestro entorno para poder responder a todas estas necesidades.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lochmüller H, Torrent i Farnell J, Le Cam Y, Jonker AH, Lau LPL, Baynam G, Kaufmann P, Dawkins HJS, Lasko P, Austin CP, Boycott KM & on behalf of the IRDiRC Consortium Assembly. The International Rare Diseases Research Consortium: Policies and Guidelines to maximize impact. *European Journal of Human Genetics* 25:1293-1302 (2017) doi:10.1038/s41431-017-0008-z.
2. Rare disease impact report: insights from patients and the medical community. <http://www.journalofrareorders.com/pub/IssuePDFs/RareDiseaseImpactReportforWeb.pdf>. (2013) Consultado 20 de Marzo de 2018.
3. Hall AK, Ludington E. Considerations for successful clinical development for orphan indications. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1:847-50.
4. Groft SC. Rare diseases research: expanding collaborative translational research opportunities. *Chest*. 2013;144:16-23.
5. CIBERER. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. <http://www.ciberer.es/> Consultado 20 de Marzo de 2018.
6. Mascalzoni D, Dove ES, Rubinstein Y, *et al.* International Charter of principles for sharing bio-specimens and data. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:721-8.
7. Lochmüller H, Le Cam Y, Jonker AH, *et al.* 'IRDiRC Recognized Resources': a new mechanism to support scientists to conduct efficient, high-quality research for rare diseases. *Eur J Hum Genet*. 2017;25:162-5.
8. Knoppers BM. Framework for responsible sharing of genomic and health-related data. *Hugo J*. 2014;8:3.
9. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, *et al.* The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*. 2016;3:160018.
10. Gruber TR. A translation approach to portable ontology specifications. *Knowl Acquis*. 1993;5:199-220.
11. Kohler S, Doelken SC, Mungall CJ, *et al.* The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:D966-974.

12. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Ayme S. Representation of rare diseases in health information systems: the Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat.* 2012;33:803-8.
13. Groza T, Tudorache T, Robinson PN, Zankl A. Capturing domain knowledge from multiple sources: the rare bone disorders use case. *J Biomed Semantics.* 2015;6:21.
14. Kohler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, *et al.* The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:D865-D876.
15. Orphanet Rare Disease Ontology. [http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/ordo\\_orphanet.inc.php](http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/ordo_orphanet.inc.php). Consultado 20 de Marzo de 2018.
16. International Consortium of Human Phenotype Terminologies. <http://www.irdirc.org/activities/current-activities/ichpt/>. Consultado 20 de Marzo de 2018.
17. Boycott KM, Rath A, Chong JX, *et al.* International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet.* 2017;100:695-705.
18. Matthijs G, Souche E, Alders M, *et al.* Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:2-5.
19. Baynam G, Broley S, Bauskis A, *et al.* Initiating an undiagnosed diseases program in the Western Australian public health system. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:83.
20. Thompson R, Robertson A, Lochmuller H. Natural history, trial readiness and gene discovery: advances in patient registries for neuromuscular disease. In: Posada M, Taruscio D, Groft S, editors. *Rare diseases epidemiology: update and overview (2nd edition)*. Switzerland: Springer, 2017. Series: *Advances in Experimental Medicine and Biology (Vol 1031)*. Hardcover ISBN: 978-3-319-67142-0.
21. Ayoglu B, Chaouch A, Lochmuller H, *et al.* Affinity proteomics within rare diseases: a BIO-NMD study for blood biomarkers of muscular dystrophies. *EMBO Mol Med.* 2014;6:918-36.
22. Tsigkos S, Llinares J, Mariz S, *et al.* Use of biomarkers in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:13.
23. Sarkozy A, Bushby K, Beroud C, Lochmuller H. 157th ENMC International Workshop: patient registries for rare, inherited muscular disorders 25-27 January 2008 Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2008;18:997-1001.
24. Mora M, Angelini C, Bignami F, *et al.* The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1116-23.
25. Lochmuller H, Ayme S, Pampinella F, *et al.* The role of biobanking in rare diseases: European consensus expert group report. *Biopreserv Biobank.* 2009;7:155-6.

26. Melnikova I. Rare diseases and orphan drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:267-8.
27. US FDA: Novel Drugs Summary 2015. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm474696.htm>. (2016) Consultado 20 de Marzo de 2018.
28. US FDA: Novel Drugs Summary 2016. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm534863.htm>. (2016) Consultado 20 de Marzo de 2018.
29. Vaquer G, Riviere F, Mavris M, *et al.* Animal models for metabolic, neuromuscular and ophthalmological rare diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:287-305.





G

A

S

P

A

R

□

C

A

S

FUNDACIÓN  
G  
A  
S  
P  
A  
R  
C  
A  
S  
A  
L

 sobi  
Pioneer in Rare Diseases

  
9 788409 023066

L