Fundación weber

VOL 7 - NÚM 3 - DICIEMBRE 2022

newsRARE

Revista de divulgación científica sobre Enfermedades Raras



ENFERMEDADES RARAS

Elementos de optimización en EERR: fondos europeos

EDITORIAL

Alexandra Ivanova
Fondos europeos: un elemento esencial para el ecosistema sanitario PAG 152

ARTÍCULO EN PROFUNDIDAD

Carlos Dévora, Irene Fernández Fernando Abdalla, Néboa Zozaya
Elementos de optimización en EERR: fondos europeos PAG 154

BARÓMETRO newsRARE
Los fondos europeos como elementos de optimización en EERR PAG 167

REVISIÓN DE ARTÍCULOS

Soledad Cabezón Ruiz
Cardióloga del Hospital Universitario Virgen del Rocío PAG 172

Antoni Montserrat Moliner
Consultor en temas de salud pública para la Comisión Europea. Miembro del Comité Nacional del Plan de Enfermedades Raras de Luxemburgo. Miembro del Consejo de Administración de ALAN-Maladies Rares en Luxemburgo y miembro del Comité Científico de FEDER España PAG 176

ENTREVISTAS

Eva Bermejo Sánchez
Directora del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) PAG 180

María Cinta Cid Xutgla
Consultora Senior del Servicio de Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Clinic. Responsable del grupo de investigación en Vasculitis Sistémica del IDIBAPS PAG 184

José Luis Poveda Andrés
Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). Coordinador del grupo de Terapias Avanzadas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) PAG 187

Gema Ariceta Iraiola
Jefa del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona PAG 191

EDITOR

Dr. Álvaro Hidalgo Vega

Profesor Titular del Área de Fundamentos de Análisis Económico de la UCLM

Presidente de la Fundación Weber

EDITOR ASOCIADO

Dr. José Luis Poveda Andrés

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

CONSEJO DE REDACCIÓN

Dª. Alexandra Ivanova. Gerente. Weber

Dª. Néboa Zozaya. Directora del Área de Economía de la Salud. Weber

Dª. Irene Barbero. Coordinación newsRARE y contenidos multimedia

CONSEJO EDITORIAL

Dª. Isabel Motero Vázquez. Directora General. Federación Española de Enfermedades Raras y la Fundación FEDER para la investigación

Dr. Alberto Jiménez Morales. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Dr. Antoni Gilabert Perramon. Director Área Innovación y Partenariado. Consorcio de Salud y Social de Cataluña

D. Antoni Montserrat Moliner. Miembro del consejo de dirección. ALAN - Maladies Rares Luxembourg

Dr. Antonio Román Broto. Director Asistencial. Hospital Universitario Vall d'Hebron

Dª. Blanca Segurola Lázaro. Jefa de Servicio Corporativo de Farmacia. Dirección de Asistencia Sanitaria. Osakidetza

Dr. Félix Rubial Bernardez. Gerente del Área Sanitaria de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras. Servicio Gallego de Salud (SERGAS)

Dra. Gloria González Aseguinolaza. Directora. Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión génica del CIMA. Universidad de Navarra (UNAV)

Dr. Gonzalo Calvo Rojas. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona

Dra. Itziar Astigarraga Aguirre. Jefa de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces

Dr. Jordi Gascón-Bayarri. Facultativo Especialista de Neurología. Hospital Bellvitge

Dr. Juan Oliva Moreno. Catedrático. Área de Fundamentos de Análisis Económico. Universidad de Castilla – La Mancha (UCLM)

Dr. Julio López Bastida. Profesor Titular. Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería de Talavera de la Reina. Universidad de Castilla – La Mancha (UCLM)

Dr. Manuel Macía Heras. Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Dra. María José Calvo Alcántara. Subdirectora General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Macarena

Dra. Olga Delgado Sánchez. Presidenta. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Dra. Reyes Abad Sazatornil. Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet

D. Xavier Badía Llach. CEO & Partner. Omakase Consulting

EDITORIAL: Fundación Weber
C/ Moreto, 17
28014 Madrid (España)

COORDINACIÓN EDITORIAL
Irene Barbero
weber@weber.org.es

DISEÑO GRÁFICO
Luis de Miguel

newsRARE es una publicación periódica especializada que se distribuye principalmente a personal de los servicios de salud. newsRARE está dirigida especialmente a profesionales sanitarios, tanto a nivel hospitalario, como de atención primaria y de salud pública, que estén trabajando en algún campo relacionado con enfermedades raras.

ISSN: 2660-8685 (versión impresa) 2695-8724 (versión digital)
Depósito legal: M-31717-2015
doi: https://doi.org/10.37666/R-vol.7-3

newsRARE
VOL 7 | NÚM 3 | DICIEMBRE 2022

ÍNDICE

152 | EDITORIAL
Fondos europeos: un elemento esencial para el ecosistema sanitario

154 | EN PROFUNDIDAD
Elementos de optimización en EERR: fondos europeos

167 | BARÓMETRO newsRARE

172 | REVISIÓN DE ARTÍCULOS

180 | OPINIÓN

195 | EN PRIMERA PERSONA

199 | HUMANIZACIÓN

201 | COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA

208 | SOCIEDADES CIENTÍFICAS

211 | ACTUALIDAD

216 | OBSERVATORIO

218 | ANEXO

Editorial

FONDOS EUROPEOS: UN ELEMENTO ESENCIAL PARA EL ECOSISTEMA SANITARIO

ALEXANDRA IVANOVA

Gerente, Weber

Para construir un Sistema Sanitario sostenible y con garantías de calidad, es muy importante entender el rol de todos los agentes y los encajes entre los distintos elementos que influyen en el desarrollo de los servicios de salud, para así poder optimizar la cooperación entre ellos y mejorar la eficiencia de nuestro Sistema Nacional de Salud. Pensando en los ecosistemas biológicos, estaríamos hablando de una unidad compuesta por organismos interdependientes que compartan el mismo hábitat y forman cadenas para generar un flujo de energía y nutrientes.

Por otra parte, en la época post-covid se ha hecho patente la necesidad de invertir recursos para paliar los efectos de la pandemia, tanto a nivel asistencial, como a nivel de innovación organizativa e investigación. Los avances científicos y la innovación tecnológica han mostrado ser el motor para afrontar cualquier crisis sanitaria. La salud de la población, a su vez, constituye una condición imprescindible para que cualquier persona pueda realizar actividades productivas, dedicar tiempo al ocio y consumo, y, en definitiva, que la economía funcione. En este contexto, hablar de fondos públicos para desarrollar programas de investigación y política sanitaria resulta de suma importancia para impulsar la recuperación sanitaria, además de mejorar el proceso asistencial, y en concreto, para avanzar en el abordaje de las Enfermedades Raras.

Por todo ello, este tercer y último número del año 2022, de la revista newsRARE se centra en el análisis de cómo los fondos europeos han fomentado la optimización del manejo de los pacientes con EERR. En los últimos años el apoyo en el ámbito de las EERR por parte de las organizaciones europeas y nacionales ha sido notable. Así, hemos sido testigos del desarrollo del Reglamento europeo 141/2000 y su posterior actualización, para incentivar la investigación de medicamentos huérfanos; la creación y actualizaciones de los planes regionales y estrategias en EERR; la creación de las Redes Europeas de Referencia; el empoderamiento de los pacientes; el desarrollo de programas marco de investigación e innovación; etc. Cabe destacar que los programas europeos previstos para el periodo 2021-2027 destinarán entre 115 y 149 millones de euros en el desarrollo de programas de investigación en EERR. Para el año 2024 la Comisión Europea tiene previsto destinar 84 millones de euros en el desarrollo y mejora de las estrategias de cribado neonatal.

En España, los Proyectos Estratégicos para la Recuperación y Transformación Económica (PERTE), y en concreto el de la Salud de Vanguardia, apuestan por el diseño e implementación de varios proyectos de salud basados en la medicina personalizada de precisión (objetivo 1) y otros enfocados al desarrollo de nuevas terapias avanzadas y demás fármacos innovadores (objetivo 2), de los que, indudablemente, podrían beneficiarse las EERR. En concreto, está previsto invertir 291 millones de euros en estos dos objetivos.

Para construir un sistema sanitario sostenible y con garantías de calidad, es muy importante entender el rol de todos los agentes y los encajes entre los distintos elementos que influyen en el desarrollo de los servicios de salud, para así poder optimizar la cooperación entre ellos y mejorar la eficiencia de nuestro Sistema Nacional de Salud

Sin embargo, es muy importante conocer estas ayudas y tener la posibilidad de optar a las mismas. Por ello, la contribución de este número de la revista es clave, ya que a través del barómetro se recogen opiniones y experiencias desde diferentes perspectivas que ofrecen la posibilidad de entender mejor las barreras y soluciones en la materia. Se intuye que los procesos burocráticos para solicitar este tipo de ayudas son algo complejos, y además no siempre es fácil que cualquier organismo o persona pueda acceder a la información y cumplir con los requisitos. Asimismo, haría falta ampliar el objeto de las subvenciones, ya que áreas como la de formación y los servicios sociosanitarios a menudo quedan fuera del alcance.



En resumen, recientemente se han puesto en marcha proyectos muy relevantes en el ámbito de las EERR y ello ha sido posible, en parte, gracias a la disponibilidad de los fondos europeos. Estamos convencidos de que todos estos proyectos darán su fruto, y cuando lleguen a su final implicarán importantes mejoras a nivel de diagnóstico y tratamiento en el ámbito de las EERR y los medicamentos huérfanos. Por ello, desde la revista newsRARE ofreceremos todo nuestro apoyo a profesionales sanitarios, pacientes, políticos, gestores, etc., con el fin de recoger las necesidades existentes a los diferentes niveles, así como dar seguimiento a los proyectos de investigación y compartir ampliamente los resultados de los mimos en beneficio de todos, y en particular, de los pacientes con EERR en España.

ELEMENTOS DE OPTIMIZACIÓN EN EERR: FONDOS EUROPEOS

CARLOS DÉVORA, IRENE FERNÁNDEZ, FERNANDO ABDALLA, NÉBOA ZOZAYA

Departamento de Farmacoeconomía y Acceso al Mercado y Departamento de Economía de la Salud, Weber

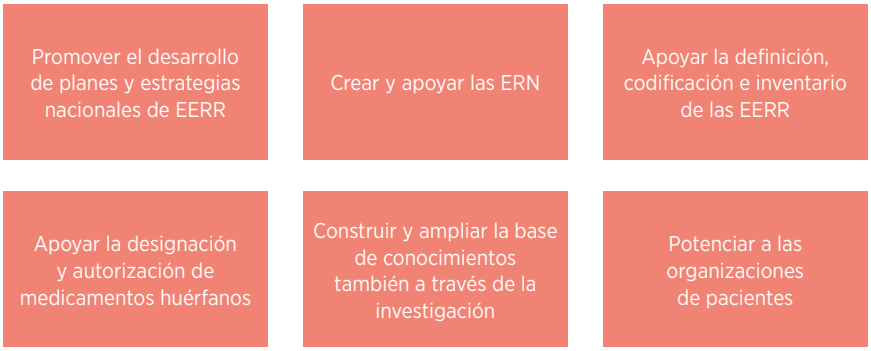
En el ámbito de las enfermedades raras (EERR), siguen existiendo enormes desafíos en términos de necesidades médicas no cubiertas para las personas que padecen o conviven con este tipo de patologías que, a pesar de ser individualmente poco frecuentes, en conjunto afectan a más de 36 millones de personas en la Unión Europea (UE)[1] y aproximadamente unos 3 millones en España[2].

El principal reto para optimizar el abordaje de las EERR es comprender los mecanismos de las más de 6.000 EERR conocidas hasta la fecha[3] y garantizar que la investigación y la innovación se traduzcan efectivamente en nuevos diagnósticos y tratamientos eficaces. Dado que las poblaciones de pacientes afectados por cada patología son reducidas y dispersas, hay una escasez y fragmentación de los conocimientos y la experiencia, por lo que el rendimiento potencial de la inversión en la investigación y el desarrollo de medicamentos para tratar estas enfermedades es limitado[4]. Por todo ello, el ámbito de las EERR es un campo en el que la colaboración comunitaria e internacional es una condición indispensable para avanzar[1].

En los últimos años, se han producido avances en diversas áreas estratégicas para mejorar la calidad de vida de las personas que viven con una EERR mediante la aprobación de marcos normativos, la priorización en aspectos de política sanitaria, la creación de redes de apoyo o el aumento de la actividad investigadora, entre otros[5]. A nivel europeo, se ha apoyado ampliamente la investigación en el ámbito de las EERR a través de los Programas Marco (PM) de Investigación e Innovación mediante la financiación de proyectos que promuevan la investigación básica y traslacional, el desarrollo de nuevas terapias, herramientas de diagnóstico, aspectos tecnológicos y la creación de redes de investigación o infraestructuras para una mejor integración de datos[4,6].

El objetivo de este artículo es revisar cómo los fondos europeos han fomentado la optimización del manejo de los pacientes con EERR. Para ello, clasificaremos los principales tipos de fondos europeos (histórico y situación actual) enfocados en el campo de las EERR. Asimismo, daremos ejemplos de proyectos concretos financiados con

FIGURA 1. ELEMENTOS CLAVE DE LA RESPUESTA EUROPEA PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL ABORDAJE DE LAS EERR



EERR: enfermedades raras; **ERN:** *European Reference Networks* (Redes Europeas de Referencia).

Fuente: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)*[1].

fondos europeos con participación española. Finalmente, sugeriremos algunas propuestas para que los fondos europeos y la inversión en investigación puedan beneficiar a los pacientes con EERR de una manera más eficiente.

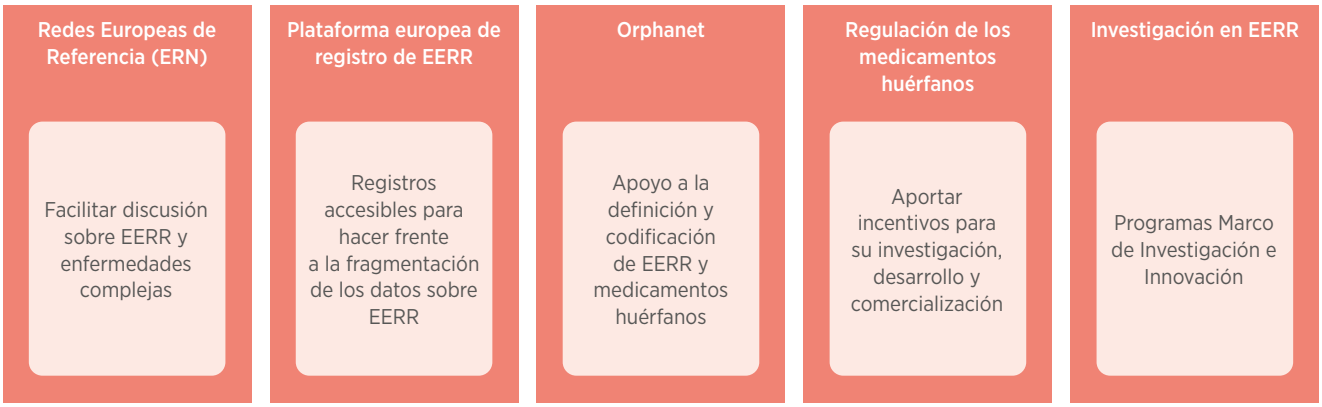
CONTEXTO HISTÓRICO

El objetivo estratégico para la optimización del abordaje de las EERR en la UE consiste en mejorar el acceso de los pacientes al diagnóstico, la información y la asistencia[1]. Para llevarlo a cabo, la respuesta europea debe combinar una serie de elementos clave que, en última instancia, ayuden a poner en común los escasos recursos repartidos por toda la UE, permitiendo a pacientes y profesionales compartir conocimientos e información (Figura 1).

Siguiendo esta línea, la Comisión Europea se ha centrado en desarrollar la cooperación, la coordinación y la regulación a nivel de la UE, entre otras acciones, mediante la creación de Redes Europeas de Referencia (ERN, *European Reference Networks*), la legislación de los medicamentos huérfanos (MMHH) y la financiación de proyectos de investigación y desarrollo. Además, para mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las EERR se ha creado una plataforma de registro y la red Orphanet para proporcionar información de alta calidad sobre las EERR y garantizar la igualdad de acceso a los conocimientos a todas las partes interesadas[1] (Figura 2).

Desde 1984, las actividades de investigación y desarrollo tecnológico de la UE se han definido y ejecutado mediante una serie de PM plurianuales que son propuestos por la Comisión Europea y adoptados por el Consejo y el Parlamento Europeo tras un procedimiento de co-decisión[7]. Estos programas se han posicionado como las principales herramientas financieras de la UE para el apoyo de actividades de investigación y desarrollo, abarcando casi todas las disciplinas científicas gracias a una cuantía de presupuesto a repartir en los años del periodo, a la que se suma la inversión privada y pública estatal.

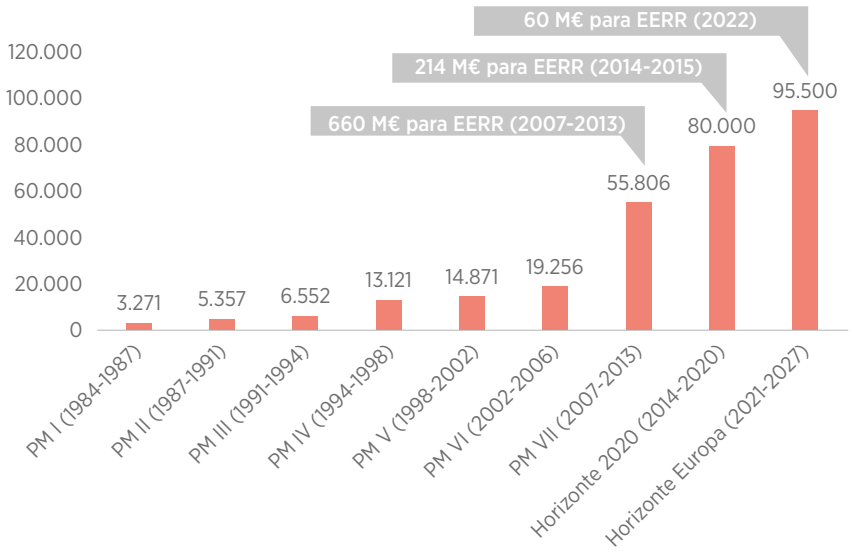
FIGURA 2. PRINCIPALES ACCIONES DE LA COMISIÓN EUROPEA PARA EL ABORDAJE DE LAS EERR



EERR: enfermedades raras.

Fuente: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)*[1].

FIGURA 3. PRESUPUESTO DE LOS PROGRAMAS MARCO DE INVESTIGACIÓN (EN MILLONES DE EUROS)



EERR: enfermedades raras; **PM**: Programa Marco.

Nota: *los presupuestos de los PM I-PM VII se corresponden a EUR 2013.*

Fuentes: *elaboración propia a partir de European Commission (2013)[9] y European Commission (2022)[10,11].*

FIGURA 4. AÑO DE LANZAMIENTO Y OBJETIVOS DE LOS PROGRAMAS Y CONSORCIOS DE COORDINACIÓN

IRDiRC	EJP RD	ERICA
• 2011 • Acelerar los avances médicos para las personas afectadas por EERR	• 2019 • Crear un ecosistema global y sostenible que permita un círculo virtuoso entre la investigación, la asistencia y la innovación médica	• 2021 • Coordinar las actividades de investigación clínica de las ERN

EERR: Enfermedades raras; **EJP: RD:** *European Joint Programme on Rare Diseases* (Programa Conjunto Europeo de EERR); **ERICA:** *European Rare disease research Coordination and support Action Consortium* (Consorcio Europeo de Coordinación y Apoyo a la Investigación de las EERR); **ERN:** *European Reference Networks* (Redes Europeas de Referencia); **IRDiRC:** *International Rare Diseases Research Consortium* (Consorcio Internacional de Investigación de EERR).

Fuente: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)[12].*

Desde el 7°PM (2007-2013) se han incluido proyectos de relevancia para la investigación de EERR que han continuado recibiendo apoyo dentro de Horizonte 2020 (2014-2020), donde se impulsó una estrategia con el objetivo de desarrollar nuevos métodos diagnósticos y tratamientos para EERR. Los esfuerzos en esta línea van a prolongarse con el Horizonte Europa (2021-2027), que contempla, además, una mayor participación de los pacientes en la toma de decisiones[4]. El aumento sustancial del presupuesto destinado a los PM a lo largo de los años muestra un reflejo de la alta prioridad de la investigación en Europa[8] (Figura 3).

Los fondos europeos para investigación europea en EERR desde 2007 hasta 2020 (7ªPM y Horizonte 2020) fueron dedicados a más de 440 proyectos en consorcios de investigación multinacionales[12].

En un informe de la Comisión Europea publicado en 2017 se analizaron los resultados de una selección de 164 proyectos en base a su relevancia para la investigación de las EERR, de los cuales 120 se financiaron bajo el tema de Salud del 7°PM y el resto dentro del desafío de Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de Horizonte 2020. Más allá de los proyectos incluidos en este informe, existen potencialmente otros que contribuyen a los objetivos de las EERR en otras áreas temáticas del 7°PM y de Horizonte 2020, entre los que destacan:

- Convocatorias de tecnologías futuras y emergentes (FET-Open) para apoyar las primeras etapas de la investigación y la innovación en tecnologías emergentes[13].
- Acciones Marie Sklodowska-Curie (MSCA) para fortalecer, cuantitativa y cualitativamente, el potencial humano en investigación y tecnología[14].
- Programas europeos de infraestructuras de investigación para proporcionar recursos y servicios a las comunidades de investigadores[15].
- Subvenciones del Consejo Europeo de Innovación (EIC) para identificar, desarrollar y ampliar las tecnologías de vanguardia y las innovaciones[16].

- Subvenciones del Consejo Europeo de Investigación (ERC) para fomentar la investigación en las fronteras del conocimiento basándose en la excelencia científica mediante una financiación competitiva[17].

La estrategia de financiación de la UE para la investigación sobre EERR se centra en la comprensión de las causas subyacentes de estas enfermedades y en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento, combinando así los avances en el conocimiento científico en este campo con los beneficios para los pacientes con EERR[4]. Además, se financian proyectos para coordinar y apoyar el área de investigación, con iniciativas específicas que ofrecen un marco sólido para mejorar la cooperación en el área de las EERR[12] (Figura 4).

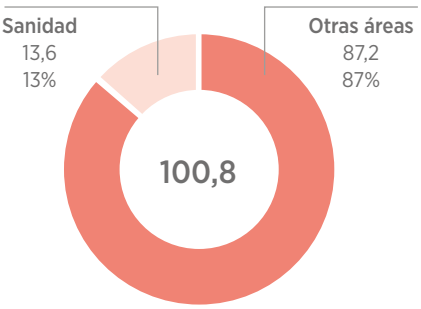
FONDOS EUROPEOS 2021-2027

Horizonte Europa es el PM de Investigación e Innovación (I+I) actual de la UE que cuenta con un presupuesto de más de 95.500 millones de euros para el periodo 2021-2027, siendo el más alto de todos los presupuestos designados anteriormente. Se focaliza en áreas de especial urgencia y necesidad a nivel europeo, en las que las actuaciones aisladas de los Estados Miembros son insuficientes o menos efectivas que en colaboración transnacional. El programa se compone de una estructura basada en tres pilares denominados "Ciencia Excelente", "Desafíos Globales y Competitividad Industrial Europea" y "Europa Innovadora", que se sostienen sobre un eje transversal centrado en ampliar la participación y fortalecer el Espacio Europeo de Investigación (ERA)[18].

Más allá de la contribución de Horizonte Europa, tras la pandemia causada por la COVID-19, a nivel europeo se puso en marcha el presupuesto del programa UEproSalud como respuesta para reforzar la preparación frente a las crisis y aportar una contribución a los retos sanitarios a largo plazo mediante la creación de sistemas sanitarios más sólidos, resilientes y accesibles. El UEproSalud (2021-2027) cuenta con un presupuesto de 5.300 millones de euros[19], lo que hace que el presupuesto total de estos dos programas para la UE en el período 2021-2027 ascienda a más de 100 mil millones de euros, de los cuales un 13% se han previsto para el área de sanidad (es decir, unos 13.600 millones de euros) (Figura 5).

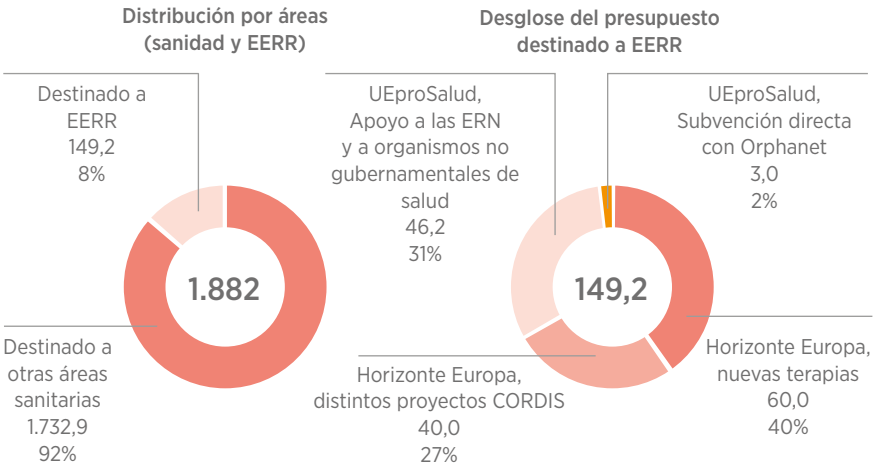
El presupuesto anual de estos dos programas para el año 2022 en sanidad asciende a 1.882 millones de euros, de los cuales un 8% se ha destinado a proyectos que apoyan directa o indirectamente la investigación y la innovación en EERR. Más de la mitad de la inversión europea destinada a EERR a lo largo del 2022 procede de Horizonte Europa y se basa en el desarrolllo de nuevas terapias y distintos proyectos de investigación; el resto de la inversión del UEproSalud para las EERR ha consistido principalmente en el apoyo a las Redes Europeas de Referencia y a organismos no gubernamentales de salud (Figura 6).

FIGURA 5. PRESUPUESTOS 2021-2027 DEL HORIZONTE EUROPA Y UEPROSALUD (EN MILES DE MILLONES DE EUROS)



Fuentes: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)*[20,21].

FIGURA 6. PRESUPUESTOS 2022 DEL HORIZONTE EUROPA Y UEPROSALUD (EN MILLONES DE EUROS)



CORDIS: *Community Research and Development Information Service* (Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo); **EERR:** enfermedades raras; **ERN:** *European Reference Networks* (Redes Europeas de Referencia).

Fuentes: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)*[20,21].

TABLA 1. PROYECTOS Y PROGRAMAS FINANCIADOS POR EL PROGRAMA HORIZONTE EUROPA (2021-2027) Y UEPROSALUD (2021-2027) INCLUIDOS EN EL PRESUPUESTO ANUAL DE 2022 Y DESTINADOS ESPECÍFICAMENTE A ENFERMEDADES RARAS

Proyecto/programa	Objetivo	Importe (€, millones)	Duración	Coordinación	Participación española
HORIZONTE EUROPA					
HORIZON-HLTH-2022-DISEASE-06-04-two-stage	Desarrollar terapias para EERR sin opción terapéutica aprobada	60,0	N.A.	N.A.	N.A.
GetRAdi	Mejorar las herramientas de transferencia y eficiencia de la edición genómica y la seguridad de la terapia génica	2,8	09/2022-08/2026	Dinamarca	No
NeuroDiDro	Identificar las bases neurales y de desarrollo de la neurodegeneración asociada a la autofagia y descubrir las respuestas moleculares de la enfermedad BPAN	0,2	10/2022-09/2024	Francia	No
Chrom_rare	Revelar la base molecular de las cromatinopatías para delinear soluciones terapéuticas innovadoras	2,4	01/2023-12/2026	Italia	Sí (a través del CSIC)
MRDAML	Descifrar las bases mecánicas de la ERM y la resistencia al tratamiento en la leucemia mieloide aguda	0,2	09/2023-08/2025	Alemania	No
FeverTime	Obtener resultados clave sobre la evolución y la propagación de la fiebre mediterránea familiar	0,2	01/2023-12/2024	Irlanda	No
(TREM2MICROENGINES)	Demostrar el papel de la microglía TREM2 en el tratamiento de las demencias (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Nasu-Hakola)	0,2	07/2022-12/2023	Italia	No
SBS-microbe	Identificar biomarcadores microbianos y celulares del síndrome del intestino corto en un estudio combinado in vitro-in vivo	0,2	01/2023-12/2024	Bélgica	No
miRSodium	Analizar la regulación por miARN de la transición de isoformas del canal de sodio en el desarrollo y sus implicaciones en el síndrome de Dravet	0,2	09/2022-08/2024	Irlanda	No
UEproSalud					
DP-g-22-26.01	Garantizar la participación de las ONG sanitarias en las actividades necesarias para aplicar uno o varios objetivos específicos del programa UEproSalud	9,0	N.A.	N.A.	N.A.
HS-g-22-16.01	Apoyar a los Centros Coordinadores de las 24 RER para la coordinación y gestión de sus actividades operativas (incluida la integración de nuevos miembros, más de 600 nuevas unidades y socios afiliados)	26,0	N.A.	N.A.	N.A.
HS-g-22-16.02	Apoyar la integración de las RER en los sistemas sanitarios nacionales de los Estados Miembros	11,2	N.A.	N.A.	N.A.
HS-g-22-16.03	Integrar la nomenclatura Orphanet y los orfacódigos como el principal sistema de codificación de las EERR en los sistemas informáticos de las RER y de los proveedores de asistencia sanitaria, y el mantenimiento, la actualización y la mejora continuos del sistema basados en análisis científico de los conocimientos más avanzados en el ámbito de las EERR. Además, garantizar la armonización con otros sistemas de codificación (por ejemplo, SNOMED)	3,0	N.A.	N.A.	N.A.
Total		115,6			
Subtotal Horizonte Europa		66,4			
Subtotal UEproSalud		49,2			

Nota metodológica: *se realizó una búsqueda en la base de datos de CORDIS, utilizando como palabra clave el término "rare diseases". Se aplicaron los filtros "projects" y "programme: HORIZON". A partir de los resultados obtenidos, se realizó una selección de los proyectos específicos para enfermedades raras.*

Fuentes: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)*[20,21].

BPAN: neurodegeneración asociada a la proteína beta- hélice; **CSIC**: Centro Superior de Investigaciones Científicas; **EERR**: Enfermedades raras; **ERM**: enfermedad residual mínima; **miARN**: micro-ácido ribonucleico; **N.A.**: no aplica; **ONG**: Organización No Gubernamental; **RER**: Red Europea de Referencia; **SNOMED**: "*Systematized Nomenclature of Medicine*" (Nomenclatura Sistematizada de Medicina).

Dentro del presupuesto de 2022 destinado a las EERR en el Horizonte Europa y UEProSalud, estimamos que unos 115,6 millones de euros[22] (77% del total) corresponden a proyectos centrados específicamente en la investigación de EERR y los 33,4 millones restantes a proyectos más generales de los que también se podrían beneficiar las EERR (Tabla 1).

De entre los proyectos del Horizonte Europa, la segunda fase de la convocatoria HORIZON-HLTH-2022-DISEASE-06-04 ha destinado, durante este año, un total de 60 millones para contribuir a los objetivos del Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC), que apoya el desarrollo de unas 1.000 terapias innovadoras para enfermedades de baja prevalencia para 2027, desde pequeñas moléculas hasta medicamentos de terapia avanzada, pasando por la reutilización de medicamentos ya existentes e incluyendo intervenciones no farmacológicas y/o sus combinaciones[23].

El objetivo estratégico para la optimización del abordaje de las EERR en la UE consiste en mejorar el acceso de los pacientes al diagnostico, la información y la asistencia

Los demás proyectos del Programa Horizonte Europa (que totalizan 6,4 millones de euros) vendrían a superar las dificultades que impiden el uso generalizado de la terapia génica (con el proyecto GetRAdi y una asignación de 2,8 millones de euros) y a cubrir las necesidades de investigación, principalmente, en el campo de la biología molecular, con iniciativas enfocadas a ampliar el conocimiento etiológico de determinadas EERR[20]. Un ejemplo de éstos es el proyecto Chrom_rare, liderado por Italia y único con participación española a través del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) que, con una dotación de 2,4 millones de euros, abordará la

TABLA 2. PROYECTOS Y PROGRAMAS FINANCIADOS POR EL PROGRAMA HORIZONTE EUROPA (2021-2027) Y UEPROSALUD (2021-2027) INCLUIDOS EN EL PRESUPUESTO ANUAL DE 2022 Y DE LOS QUE SE PODRÍAN BENEFICIAR LAS ENFERMEDADES RARAS

Proyecto	Objetivo	Importe (€, millones)	Coordinación	Participación española
REMEDI4ALL	Construir una plataforma de innovación europea sostenible para mejorar la reutilización de medicamentos	22,5	Países Bajos	Sí (a través de TEAM-IT RESEARCH S.L., CHEMO-TARGETS S.L. y el Servicio Madrileño de Salud)
NADIS NAD+	Formar a los científicos en las herramientas más avanzadas para estudiar la relación entre el NAD+ y la salud metabólica a diferentes niveles	2,5	Países Bajos	No
AAVolution	Estudiar vectores AAV de nueva generación para la terapia génica dirigida al hígado	4,0	Italia	Sí (a través de la FIMA)
DOSAGE2FUNC	Estudiar la dosificación de la expresión génica como impulsora de los rasgos celulares y fisiológicos	2,0	Suecia	No
CASSIS	Consolidar un atlas unicelular de los ecosistemas de los sarcomas de tejidos blandos humanos centrado en los mecanismos de evasión inmunitaria	0,2	Alemania	No
BioPIM	Crear arquitecturas de procesamiento en memoria y bibliotecas de programación para algoritmos bioinformáticos	2,0	Turquía	No
Rnable	Permitir una mayor accesibilidad al trasplante de células madre basada en el ARN y la nanotecnología	0,2	Suecia	No
Total		33,4		

Nota metodológica: *se realizó una búsqueda en la base de datos de CORDIS, utilizando como palabra clave el término "rare diseases". Se aplicaron los filtros "projects" y "programme: HORIZON". A partir de los resultados obtenidos, se realizó una selección de los proyectos de los que se podrían beneficiar las enfermedades raras (aparte de otras enfermedades comunes).*

AAV: vectores asociados a adenovirus; **ARN**: ácido ribonucleico; **FIMA**: Fundación para la Investigación Médica Aplicada.

Fuentes: *elaboración propia a partir de European Commission (2022)[20,21].*

base molecular de las cromatinopatías con el fin de obtener soluciones terapéuticas innovadoras[20].

Por otra parte, el programa UEpro-Salud ha destinado, en el año 2022, un total de 49,2 millones a diferentes líneas y áreas de actuación en EERR. A través de la línea de actuación DP-g-22-26.01, con un presupuesto de 9 millones de euros, se pretende garantizar la participación de las ONG sanitarias en las actividades destinadas a la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad. El resto de acciones, con un importe total de 40,2 millones de euros, se dirigen a la mejora de los sistemas de salud, apoyando la integración de las redes europeas de referencia y las herramientas de codificación de enfermedades en Orphanet, esenciales para la mejora de la visibilidad de las EERR en los sistemas de información sanitaria y para la investigación[20].

Además, de entre los proyectos financiados por el Programa Horizonte Europa (2021-2027), hemos realizado una selección de aquellos de los que podrían beneficiarse las EERR (aparte de otras enfermedades más comunes) (Tabla 2). Tales proyectos, con un presupuesto total de 33,4 millones de euros, vendrían a fomentar la investigación en campos como el de la inmunología, la oncología y la proteómica, entre otros[20].

El proyecto de mayor repercusión económica es REMEDI4ALL que, con un presupuesto de 22,5 millones de euros durante los próximos 5 años, está enfocado hacia la reutilización de medicamentos en Europa, una práctica cada vez más importante en la medicina y, especialmente, en el área de las EERR[24]. En este sentido, el proceso de reutilización de medicamentos para nuevas indicaciones, en comparación con el desarrollo de nuevos MMHH, se considera un método útil para acortar tiempos en el acceso a terapias innovadoras, dando como resultado tasas de éxito más altas frente a las EERR[25].

La Comisión Europea se ha centrado en desarrollar la cooperación, la coordinación y la regulación a nivel de la UE, para mejorar el reconocimiento y visibilidad de las EERR y permitir a pacientes y profesionales compartir conocimiento e información

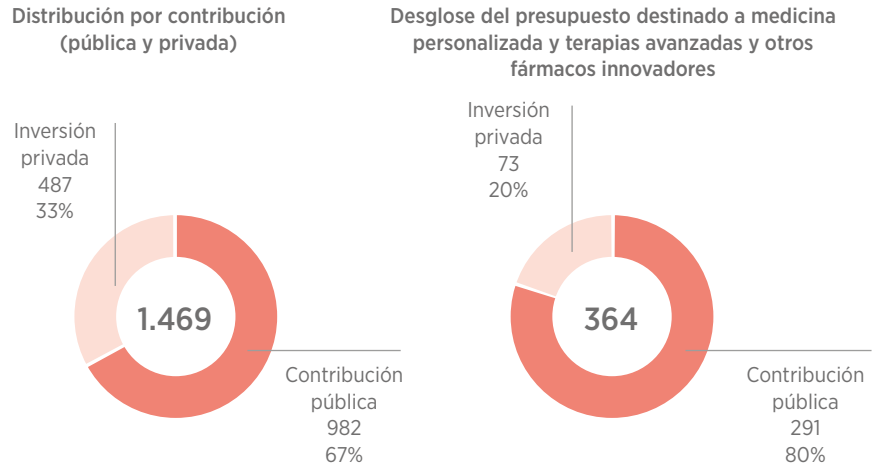
FONDOS ESPAÑOLES 2021-2023

En España, los Proyectos estratégicos para la recuperación y transformación económica (PERTE), divididos en 11 áreas de interés, también destinan una cantidad importante de los presupuestos a la salud y directa o indirectamente a las EERR[26].

En concreto, el PERTE para la Salud de Vanguardia, aprobado por el Consejo de Ministros el 30 de noviembre de 2021, cuenta con una inversión inicial de 1.469 millones de euros en el periodo 2021-2023 (con una contribución del sector público de 982 millones de euros y una inversión privada de 487 millones de euros), con la que se pretende mejorar la salud de la población a partir de la innovación diagnóstica, terapéutica y preventiva en el Sistema Nacional de Salud (SNS)[27].

Así, se prevé el diseño e implementación de varios proyectos de salud basados en la medicina personalizada de precisión (objetivo 1) y otros enfocados al desarrollo de nuevas terapias avanzadas y demás fármacos innovadores (objetivo 2), de los que, indudablemente, podrían beneficiarse las EERR[27]. De hecho, aproximadamente un 25% (unos 291

FIGURA 7. PRESUPUESTOS PARA EL PERIODO 2021-23 DEL PERTE PARA LA SALUD DE VANGUARDIA (EN MILLONES DE EUROS) EN ESPAÑA



Fuente: *elaboración propia a partir del PERTE para la Salud de Vanguardia (2022)*[27].

TABLA 3. RESUMEN DE ACTUACIONES E INVERSIONES EN MEDICINA PERSONALIZADA Y DESARROLLO DE TERAPIAS AVANZADAS Y OTROS FÁRMACOS INNOVADORES DE ESPECIAL RELEVANCIA PARA LAS ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

Ámbito de actuación	Actuación	Medida	Contribución pública (€, millones)				Inversión privada (€, millones)
			2021	2022	2023	Total	
Medicina personalizada	Financiación para la generación y transferencia del conocimiento en forma de proyectos de I+D+i	Convocatoria ISCIII de Medicina Personalizada de Precisión	29,5	81,5	-	111,0	-
	Incorporación de técnicas y tecnologías innovadoras en el SNS	Creación de sociedad mercantil público-privada para facilitar la disponibilidad de medicamentos de terapia avanzada y otros emergentes	-	36,6	-	36,6	-
Desarrollo de terapias avanzadas y otros fármacos innovadores	Financiación de proyectos de investigación orientados al desarrollo de medicamentos en el ámbito académico (investigación clínica independiente)	Convocatoria ISCIII de Investigación Clínica Independiente y terapias avanzadas (ensayos clínicos realizados por los investigadores)	15,0	-	-	15,0	-
	Proyectos de colaboración público-privada a través de convocatorias específicas en terapias avanzadas y medicamentos emergentes	Convocatoria CDTI Misión en Terapias Avanzadas y Medicamentos emergentes (ARN)	31,2	-	-	31,2	25,0
		Convocatoria conjunta ISCIII-CDTI en innovación vinculada a la Medicina Personalizada y Terapias Avanzadas	-	20,0		20,0	10,0
	Creación de una estructura de I+D+i para terapias avanzadas con una estructura en red que permita vertebrar las capacidades existentes en todo el Estado	Creación y desarrollo del Consorcio de Terapias Avanzadas	7,5	15,0	-	22,5	-
	Plataformas de apoyo a la I+D y la transferencia	Plataformas ISCIII de de apoyo a la investigación (biobancos-biomodelos, TIE-MAS, SCReN)	9,0	9,0	-	18,0	-
	Instrumento de co-inversión y colaboración público-privada	Sociedad mercantil de medicamentos de terapia avanzada (S-TA)	-	36,7	-	36,7	38,2
Total						291,0	73,0

CDTI: Centro para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación; **I+D+I**: Investigación, Desarrollo e Innovación; **ISCIII**: Instituto de Salud Carlos III; **SNS**: Sistema Nacional de Salud.

Fuente: *elaboración propia a partir del PERTE para la Salud de Vanguardia (2022)*[27].

y 73 millones de euros de inversión pública y privada, respectivamente) del presupuesto total del PERTE se destina a actuaciones e inversiones enmarcadas dentro de estos dos objetivos[27] (Figura 7, Tabla 3).

Por su parte, en el propio PERTE, se recalca la necesidad de focalizar la atención en los millones de personas con EERR y ultra-raras, cuyas posibilidades diagnósticas y terapéuticas exigen nuevos programas de generación y gestión del conocimiento[27]. Asimismo, se reconoce que únicamente el 8% de las más de 6.000 EERR que se conocen cuenta con un tratamiento autorizado. En este contexto, se

prevén indicaciones para nuevos medicamentos basados en terapia génica, posibilitando así que un gran número de estas patologías puedan ser tratadas con estas técnicas innovadoras[27].

Además, con cargo a los presupuestos generales del Estado (PGE) para 2023, los Ministerios de Ciencia e Innovación y de Sanidad van a destinar 333 y 300 millones de euros adicionales, respectivamente, de inversión pública a este PERTE, por lo que el presupuesto total del mismo alcanzaría los 2.102 millones de euros. Según palabras del propio Ministerio de Ciencia e Innovación, ello impulsará la creación de un sistema sanitario de altas prestaciones basado en la medicina de precisión y las terapias avanzadas a través de la colaboración público-privada, en línea con lo que hemos visto anteriormente[28].

Por otro lado, existen dos líneas de subvenciones específicas para EERR incorporadas al Plan Estratégico de Subvenciones (PES) (2021-2023) del Ministerio de Sanidad con los PSE del año 2021[29] (Tabla 4):

- La aplicación presupuestaria 26.07.313B.454, que destina unos 2,8 millones de euros que se transfieren con carácter anual a las Comunidades Autónomas para financiar actuaciones dirigidas a mejorar la información epidemiológica sobre EERR y su detección precoz, y a la implementación de las líneas estratégicas de la Estrategia en enfermedades neurodegenerativas del SNS, incluida la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

- La aplicación presupuestaria 26.07.313B.484, que destina 18.000 euros a personas con hemofilia u otras coagulopatías congénitas, que hayan desarrollado la hepatitis C como consecuencia de haber recibido tratamiento con concentrado de factores de coagulación en el ámbito del sistema sanitario público.

TABLA 4. SUBVENCIONES ESPECÍFICAS PARA ENFERMEDADES RARAS INCORPORADAS AL PLAN ESTRATÉGICO DE SUBVENCIONES (2021-2023)

Subvención	Cuantía (€)	Tipo de concesión	Plazo para su consecución
A las CCAA para estrategias frente a EERR neurodegenerativas (incluyendo la ELA)	2.818.070	Directa: nominativa	Anual
Ayudas sociales para personas con hemofilia u otras coagulopatías congénitas	18.000	Directa: establecida en una norma con rango de ley	Anual

CCAA: Comunidades Autónomas; **EERR**: Enfermedades raras; **ELA**: Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Fuente: *elaboración propia a partir del Plan Estratégico de Subvenciones (2022)*[29].

Los presupuestos de 2022 de los fondos Europeos Horizonte Europa y UEproSalud destinarán un total de 149 millones de euros a proyectos y programas que beneficien directa o indirectamente a las EERR

PROPUESTAS PARA OPTIMIZAR LOS BENEFICIOS DE LOS FONDOS EN LOS PACIENTES CON EERR

Los fondos presupuestarios son un instrumento esencial para hacer frente a los principales retos de desarrollo en Europa, ya que tienen el potencial de generar importantes beneficios económicos, sociales y científicos que hacen posible realizar la transición hacia un futuro próspero y sostenible. El objetivo general de los fondos es la mejora de la competitividad tanto de los países de la UE y Estados Asociados como de terceros países mediante la financiación fundamentalmente de actividades de investigación, desarrollo tecnológico, demostración e innovación en régimen de colaboración transnacional entre empresas e instituciones de investigación[30]. En el presupuesto europeo de 2022 se han incluido una serie de proyectos centrados específicamente en la investigación de EERR, además de otros de los que pueden beneficiarse indirectamente las personas afectadas por estas patologías poco frecuentes[22]. A continuación, se describen una serie de propuestas emitidas por varios de los agentes implicados (profesionales sanitarios, expertos, pacientes) en el ámbito de las EERR, que favorecerían que los fondos beneficiasen a los afectados por este tipo de patologías de una manera más eficiente en España:

1. Agilizar los procesos de evaluación, financiación y acceso al mercado

Uno de los grandes retos que afronta la UE y, en concreto España, es el desarrollo de la medicina perso-

nalizada de precisión y de nuevas terapias avanzadas y otros fármacos innovadores, objetivos a los que se destina una parte importante de los fondos públicos y privados.

La traslación de las investigaciones científicas al ámbito de la práctica clínica se ha facilitado gracias a la implementación de algunas medidas, entre las cuales figura el Real Decreto (RD) 1015/2009 de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, que permite el acceso de los pacientes a los medicamentos a través del formato de uso compasivo, que implica el uso del medicamento antes de su autorización en España. Sin embargo, los usos en condiciones diferentes a las autorizadas "*tendrán carácter excepcional y se limitarán a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente*"[31]. Por tanto, para que los medicamentos innovadores lleguen de manera eficiente al paciente es necesaria una simplificación y aceleración del acceso a los mismos que asegure la sostenibilidad del sistema sanitario a largo plazo.

En España, las terapias dirigidas a EERR siguen el mismo proceso de evaluación y financiación que el resto de los medicamentos. Hasta agosto de 2022, estaban comercializados en nuestro país un 85% de los MMHH autorizados en la UE; sin embargo, sólo el 43% de los mismos se encontraba financiado y el 47% había sido financiado pero con restricciones (con limitación de indicaciones o indicaciones no financiadas)[32].

En este sentido, sería interesante implementar las buenas prácticas de otros países para agilizar los tiempos en los procesos de evaluación mediante la priorización de medicamentos a evaluar y la existencia de procesos *fast-track* para enfermedades con importantes necesidades no cubiertas, como ocurre en Francia[33], Inglaterra[34] e Italia[35]. Además, Italia es un referente en la financiación de este tipo de terapias por el establecimiento de fondos específicos para medicamentos innovadores[36]. Por último, hay que mencionar el caso de Alemania que permite una comercialización automática inicial del fármaco sin evaluación previa durante el primer año[37].

En España, las inversiones en proyectos estratégicos para la recuperación y transformación económica (PERTE) para la Salud de Vanguardia en medicina personalizada y desarrollo de terapias avanzadas y otros fármacos innovadores de especial relevancia para las enfermedades raras ascienden a 364 millones de euros para 2021-2023

2. Priorizar la acción investigadora y favorecer la colaboración público-privada

El pilar fundamental para avanzar en el campo de las EERR es priorizar la acción investigadora, dado que un 95% de las patologías poco frecuentes carece de tratamiento[38]. A tal fin, debería incrementarse la inversión en términos de producto interior bruto (PIB), pasando del 1,2% al 2%, así como aumentar la colaboración público-privada. El Pacto por la Ciencia[39] y el PERTE para la Salud de Vanguardia[40] pueden ayudar a que se alcancen estos objetivos. En concreto, el Plan tiene como objetivo fomentar la inversión pública y privada en I+D+i, para alcanzar en 2027 el 2,12% del PIB y acercarnos a la situación de otros países de la UE. Lograrlo será un factor crítico para garantizar el crecimiento económico e impulsar la competitividad y la productividad de la economía española. Cabe destacar que, dentro del PERTE, se incluye el objetivo de promover la investigación en MMHH (aquellos destinados a tratar EERR o poco frecuentes) y garantizar su adecuada disponibilidad para el tratamiento.

3. Mayor inversión pública en investigación de EERR

La inversión en investigación es una prioridad a nivel europeo y nacional, sin embargo, el desarrollo de medicamentos para ciertas EERR puede verse truncado por la falta de financiación, principalmente por el hecho de existir un número tan limitado de pacientes que están, además, muy dispersos geográficamente. Por ese motivo, en ocasiones, los fondos públicos son insuficientes y son los propios pacientes o sus familiares los que financian el ensayo clínico en el que recibirán el medicamento experimental[41]. En consecuencia, expertos a nivel nacional reclaman más recursos para seguir investigando en EERR y apuntan que actualmente el 90% de la investigación está promovida por las farmacéuticas y el resto corresponde a fondos públicos. Además, han señalado que las asociaciones de pacientes actúan como una fuente de ayudas para compensar la falta de financiación pública en la investigación de estas patologías[42]. Una de las propuestas para abordar esta situación sería aumentar los fondos públicos, tanto europeos como nacionales,

destinados a investigación y desarrollo de medicamentos en EERR.

4. Mayor inversión en formación

Por otro lado, también se recalca la importancia de una mayor inversión en formación para hacer frente a los desafíos de los avances en innovación[43]. Se ha denunciado que España es el único país de Europa y del mundo desarrollado que no ha reconocido la especialidad de genética clínica, lo que ha provocado una implementación y un desarrollo muy desigual de estos servicios en el sistema sanitario nacional[44]. Por ese motivo, los expertos demandan con urgencia el reconocimiento de la genética clínica como especialidad sanitaria, así como otros programas formativos que faciliten el aprendizaje en el manejo de estas técnicas innovadoras, lo que resultaría clave para acelerar el diagnóstico de las EERR, pues la mayoría de estas patologías tiene un origen genético[45]. Además, también se ha recalcado la importancia de formar e informar a los médicos de familia en EERR, para facilitar su reconocimiento y abordaje integral[46].

5. Mayor inversión asistencial y sociosanitaria

Para humanizar y conseguir una atención integral a los pacientes con EERR y sus familias sería fundamental destinar más fondos al ámbito sociosanitario, que permitan paliar el grave impacto que estas patologías producen no sólo a nivel social sino también en lo referente a la economía personal y familiar de los pacientes. Las intervenciones sociosanitarias ejercen un papel importante en el retraso en la aparición de la dependencia y cuando la dependencia ya está presente, los cuidados sanitarios son esenciales tanto para la adecuada adaptación de la persona a esa situación, como para mejorar su calidad de vida[47]. En cuanto a las infraestructuras asistenciales para las EERR, deberían incrementarse las inversiones, ponderando su distribución territorial para que, de este modo, favorecer la cercanía asistencial no conlleve excesos de dispersión en los recursos sanitarios[38].

Es importante invertir en EERR, de manera coordinada y planificada, para lograr sinergias y adaptar las investigaciones a las necesidades de los pacientes y sus familias

En definitiva, los expertos en el campo de las EERR han defendido la necesidad de seguir perseverando en iniciativas que permitan mejorar todos los ámbitos de las EERR, desde la investigación hasta el diagnóstico y el tratamiento. Hay que tener en cuenta que, a pesar de que las EERR tienen una baja prevalencia, presentan un alto impacto en la vida de los pacientes y sus familiares, por lo que la atención de este tipo de dolencias requiere de un sistema sanitario con menos burocracia, mayor rapidez en los procesos diagnósticos y una mayor inversión en tratamientos eficaces[48].

En el presente artículo hemos repasado cómo los fondos, ya sean europeos o nacionales, han contribuido a impulsar actividades de investigación y desarrollo que promuevan políticas sanitarias clave para hacer accesibles terapias innovadoras que mejoren la vida de los pacientes con EERR, así como lograr una mayor concienciación y conocimiento en estas patologías. La idea central del artículo es destacar la importancia de seguir invirtiendo en estas patologías, de una forma coordinada y planificada, para lograr sinergias y adaptar las investigaciones a las necesidades de los pacientes y sus familias.





1. European Commission. Rare diseases. [accedido 14 noviembre 2022]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/steering-group/rare-diseases_en.
2. Groft SC, Posada M, Taruscio D. Progress, challenges and global approaches to rare diseases. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2021;110(10):2711-6, doi: 10.1111/apa.15974.
3. Orphanet. Orphanet in numbers. 2020.
4. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation. Rare diseases: a major unmet medical need. LU: Publications Office of the European Union; 2017.
5. European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). 20 Years of Achievements in the Rare Disease Community. 2017.
6. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation-European Commission. Collaboration: a key to unlock the challenges of rare diseases research. LU: Publications Office of the European Union; 2021.
7. European Commission. Research Projects under Framework Programmes. [accedido 15 noviembre 2022]. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/cros/content/research-projects-under-framework-programmes-0_en.
8. European Commission. R&I Projects - Key Figures. [accedido 17 noviembre 2022]. Disponible en: https://webgate.ec.europa.eu/dashboard/sense/app/98dcd94d-ca66-4ce0-865b-48ffe7f19f35/sheet/KVdtQ/state/analysis.
9. European Commission. Development of Community research - commitments 1984 - 2013.
10. European Commission. Horizon 2020. [accedido 17 noviembre 2022]. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020_en.
11. European Commission. Horizon Europe. [accedido 17 noviembre 2022]. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en.
12. European Commission. EU research on rare diseases. [accedido 16 noviembre 2022]. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en.
13. European Commission. FET Open. [accedido 22 noviembre 2022]. Disponible en: https://cordis.europa.eu/programme/id/H2020-EU.1.2.1./es.
14. European Commission. Marie Skłodowska-Curie Actions: Developing talents, advancing research. [accedido 17 noviembre 2022]. Disponible en: https://marie-sklodowska-curie-actions.ec.europa.eu/.
15. European Commission. European Research Infrastructures. [accedido 16 noviembre 2022]. Disponible en: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/strategy/strategy-2020-2024/our-digital-future/european-research-infrastructures_en.
16. European Commission. European Innovation Council. [accedido 22 noviembre 2022]. Disponible en: https://eic.ec.europa.eu/index_en.
17. European Commission. European Research Council. [accedido 22 noviembre 2022]. Disponible en: https://erc.europa.eu/homepage.
18. Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI), Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT), Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN). Guía rápida de Horizonte Europa. 2022.
19. European Commission. UEproSalud 2021-2027: a vision for a healthier European Union. [accedido 15 noviembre 2022]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/funding/eu4health-programme-2021-2027-vision-healthier-european-union_es.
20. European Commission. Horizon Europe - Work Programme 2021-2022 Health. 2022.
21. European Commission. ANNEX II to the Commission Implementing Decision amending Implementing Decision C(2021) 4793 final of 24 June 2021 and Implementing Decision C (2022) 317 final of 14 January 2022 on the financing of the Programme for the Union's action in the field of health ('EU4Health Programme') and the adoption of the work programmes for 2021 and 2022 respectively. 2022.
22. European Commission. CORDIS | EU research results. [accedido 15 noviembre 2022]. Disponible en: https://cordis.europa.eu/search?q=contenttype%3D%27project%27%20AND%20(%27rare%27%20AND%20%27diseases%27)&p=1&num=100&srt=Relevance:decreasing.
23. European Commission. Funding & tender opportunities - Single Electronic Data Interchange Area (SEDIA). [accedido 18 noviembre 2022]. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/horizon-dashboard.
24. Remedi4All - The european platform for medicines repurposing. [accedido 2 diciembre 2022]. Disponible en: https://remedi4all.org/.
25. Roessler HI, Knoers NVAM, van Haelst MM, van Haaften G. Drug Repurposing for Rare Diseases. Trends Pharmacol Sci. 2021;42(4):255-67, doi: 10.1016/j.tips.2021.01.003.



26. Gobierno de España. ¿Qué son los PERTE? [accedido 2 diciembre 2022]. Disponible en: https://planderecuperacion.gob.es/preguntas/que-son-los-perte.

27. Gobierno de España. PERTE para la salud de vanguardia. [accedido 2 diciembre 2022]. Disponible en: https://planderecuperacion.gob.es/como-acceder-a-los-fondos/pertes/perte-para-la-salud-de-vanguardia.

28. La Moncloa. 07/10/2022. El Ministerio de Ciencia e Innovación cuenta en 2023 con el mayor presupuesto en I+D+i de la historia de nuestro país. [accedido 2 diciembre 2022]. Disponible en: https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/ciencia-e-innovacion/Paginas/2022/071022-morant-pge-2023.aspx.

29. Ministerio de Sanidad. Plan Estratégico de Subvenciones (2021-2023). 2022.

30. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Programa Marco de I+D. [accedido 5 diciembre 2022]. Disponible en: https://www.fondoseuropeos.hacienda.gob.es/sitios/dgfc/es-ES/paginas/pmid.aspx.

31. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. 2009.

32. Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU). Segundo informe cuatrimestral de acceso a los medicamentos huérfanos en España 2022. 2022, Disponible en: https://aelmhu.es/informes-de-acceso/.

33. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Essais cliniques: Procédure Fast-track pour les médicaments. [accedido 5 diciembre 2022]. Disponible en: https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-fast-track-pour-les-medicaments.

34. NHS England. NHS England announces new Innovative Medicines Fund to fast-track promising new drugs. [accedido 22 diciembre 2021]. Disponible en: https://www.england.nhs.uk/2021/07/nhs-england-announces-new-innovative-medicines-fund-to-fast-track-promising-new-drugs/.

35. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci innovativi. [accedido 9 junio 2021]. Disponible en: https://aifa.gov.it/farmaci-innovativi.

36. Gobierno de Italia. Ley no 232 del 11 dicembre 2016 sobre Presupuesto estatal para el año 2017 y presupuesto plurianual para el trienio 2017-2019. [accedido 15 junio 2021]. Disponible en: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/12/21/16G00242/sg.

37. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical reimbursement and pricing in Germany. 2018.

38. Sobi. 33 propuestas para mejorar la atención, cuidado y calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras - La Humanización en las Enfermedades Raras. 2022.

39. Ministerio de Ciencia e Innovacióne. Pacto por la Ciencia y la Innovación. [accedido 5 diciembre 2022]. Disponible en: https://www.ciencia.gob.es/Estrategias-y-Planes/Estrategias/Pacto-por-la-Ciencia-y-la-Innovacion.html;jsessionid=-C33731A3E20C2E166EE6F40DBE23AC92.2.

40. Gobierno de España. Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. 2021.

41. Dal-Ré R, Palau F, Guillén-Navarro E, Ayuso C. Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes. An Pediatría. 2020;93(4):267.e1-267.e9, doi: 10.1016/j.anpedi.2020.03.019.

42. El Mundo. Los expertos reclaman recursos para seguir investigando las enfermedades raras. [accedido 5 diciembre 2022]. Disponible en: https://www.elmundo.es/extras/2022/11/23/6375ac11fdddffa93b8b458e.html.

43. Desayuno POP sobre «Nuevos paradigmas en investigación clínica: un compromiso de todos los agentes». 2022.

44. Redacción Médica. Designar genética clínica como especialidad, clave en enfermedades raras. [accedido 9 diciembre 2022]. Disponible en: https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/designar-genetica-clinica-como-especialidad-clave-en-enfermedades-raras-9236.

45. Orphanet. Activity Report. 2019.

46. Ipsen España. El reconocimiento de la genética clínica como especialidad y la gestión coordinada de los datos a nivel nacional, claves para acelerar el acceso de los pacientes con EERR al diagnóstico. 2022, Disponible en: https://www.ipsen.com/spain/blog/2022/02/23/el-reconocimiento-de-la-genetica-clinica-como-especialidad-y-la-gestion-coordinada-de-los-datos-a-nivel-nacional-claves-para-acelerar-el-acceso-de-los-pacientes-con-eerr-al-diagnostico/.

47. Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramón JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. An Sist Sanit Navar. 2007;30(2):177-90.

48. La Moncloa. 12/05/2022. Sanidad avanza hacia la homogenización del acceso a las pruebas genéticas en todo el territorio para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades rara. [accedido 7 diciembre 2022]. Disponible en: https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2022/120522-darias-enfermedades-raras.aspx.

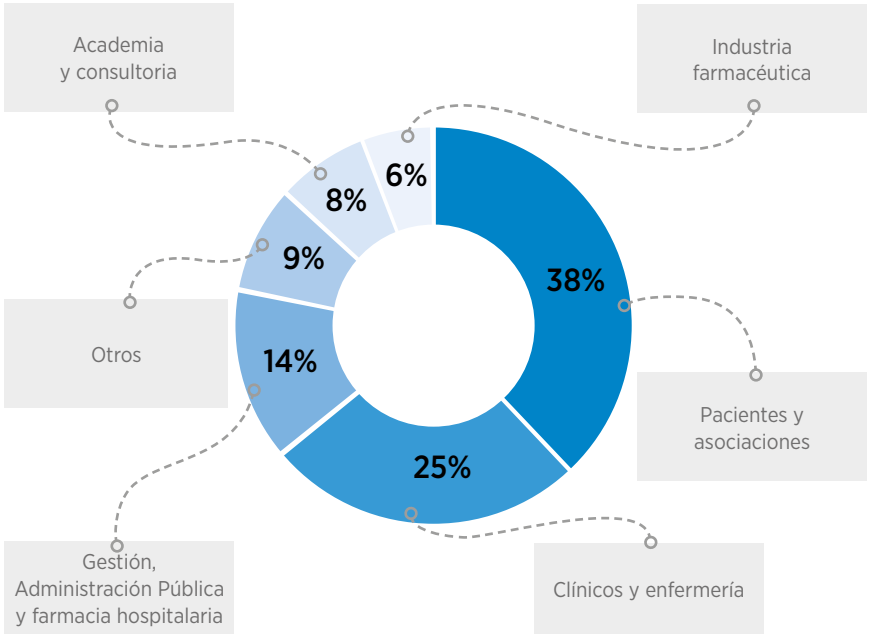
LOS FONDOS EUROPEOS COMO ELEMENTOS DE OPTIMIZACIÓN EN EERR

Consejo de redacción de newsRARE

El objetivo de este barómetro es conocer la opinión de los distintos agentes del sistema sanitario respecto a los fondos europeos como elementos de optimización en enfermedades raras (EERR). Con este fin, el consejo de redacción de newsRARE diseñó una encuesta electrónica *ad hoc*, que fue enviada a una base de datos de personas relacionadas con las EERR. El cuestionario estuvo disponible del 8 hasta el 27 de noviembre de 2022.

Un total de 65 personas completaron el barómetro, de las cuales 25 (38%) eran pacientes o asociaciones de pacientes, 16 (25%) personal clínico y de enfermería, 9 (14%) profesionales relacionados con actividades de gestión, administración pública y farmacia hospitalaria, 5 (8%) académicos y consultores, 4 (6%) miembros de la industria farmacéutica y 6 (9%) provenían de otros ámbitos.

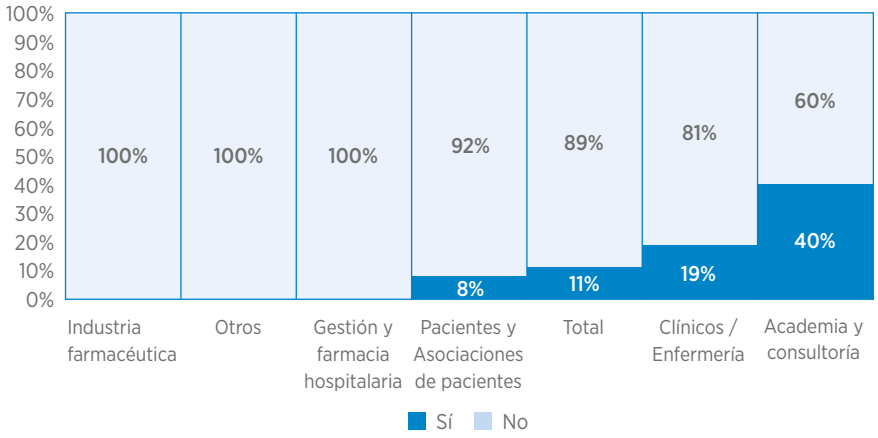
En el barómetro de este número se analizó en primer lugar la participación de los encuestados en proyectos en el ámbito de las EERR financiados por fondos europeos, para seguidamente preguntar acerca de su valoración sobre el alcance y orientación de los fondos FP7 y Horizonte 2020 para cubrir las necesidades de este colectivo y el impacto que creen que tendrán los fondos Horizonte Europa (2021-2027) y UEProSalud (2021-2027). Además, se examinaron las percepciones de los encuestados en relación con el presupuesto que debería asignarse a fondos destinados a proyectos en EERR, así como cuáles serían las áreas estratégicas y médicas prioritarias a la hora de asignar estos fondos en los próximos 5 años.



EXPERIENCIA EN PROYECTOS FINANCIADOS POR FONDOS EUROPEOS

Solo una de cada diez personas encuestadas (11%) ha participado en proyectos de EERR financiados por fondos europeos, como los Programas Marco 1-7 (FP1-FP7) y el Horizonte 2020. Los subgrupos con mayor participación en estos proyectos son los académicos y consultores (40%) y los profesionales clínicos y de enfermería (19%). Dos de los pacientes (8%) también reportaron haber participado en proyectos de este tipo.

FIGURA 1. PARTICIPACIÓN DE LOS ENCUESTADOS EN PROYECTOS EN EL ÁMBITO DE LAS EERR FINANCIADOS POR FONDOS EUROPEOS (FP1-FP7 Y HORIZONTE 2020), %



Las personas encuestadas comentaron que las áreas en las que se encuadraban estas iniciativas eran los biobancos, terapias génicas en el gen MYO7A (responsable del síndrome de Usher), la porfiria aguda intermitente y la hipomagnesemia primaria por mutaciones en el gen CNNM2. Un participante también mencionó haber participado, como mentor de proyectos, del fondo Marie-Curie (FIGURA 1).

ALCANCE Y ORIENTACIÓN DE LOS FONDOS DE LOS PROGRAMAS MARCO Y HORIZONTE 2020

La gran mayoría de participantes en la encuesta (71%) creen que los fondos destinados por los Programas FP1-FP7 y Horizonte 2020, un promedio anual de 170 millones de euros entre 2007 y 2020, fueron insuficientes para cubrir las necesidades del colectivo de personas con EERR. Por otro lado, el 60% de los participantes evalúan como acertada la orientación de estos fondos, al considerar que los proyectos abordaban las áreas de mayores necesidades de este colectivo: mejoras en el diagnóstico, en la prevención y en el tratamiento de EERR y la prestación eficaz e igualitaria de la asistencia sanitaria. Dos de cada diez encuestados declararon no tener conocimiento para contestar a esta pregunta, o prefirieron no contestarla (FIGURA 2).

El subgrupo de gestores, profesionales de la administración pública y de farmacia hospitalaria son los que mejor valoran la combinación de alcance y orientación de estos fondos. Tres de cada diez miembros de este subgrupo creen que los proyectos financiados por los fondos FP1-FP7 y Horizonte 2020 abordaban las áreas de mayor interés para las personas con EERR, y que, además, los presupuestos eran suficientes para cubrir sus necesidades.

Algunos de los comentarios recogidos en la encuesta ponen en valor la existencia de estos fondos: "*dado el gran número de enfermedades raras existente, así como el elevado impacto económico que suponen los medicamentos huérfanos, y el número de países que componen la Unión Europea, es un avance que se hayan destinado fondos a estos ámbitos*". Se menciona además la necesidad de contar con fondos finalistas, y el hecho de que algunas áreas específicas queden insuficientemente financiadas *(equidad de acceso, diagnóstico y tratamientos)*.

IMPACTO DE LOS FONDOS HORIZONTE EUROPA (2021-2027) Y UEPROSALUD (2021-2027)

La percepción de las personas participantes no cambia respecto

FIGURA 2. ALCANCE Y ORIENTACIÓN DE LOS FONDOS EUROPEOS (FP1-FP7 Y HORIZONTE 2020) PARA CUBRIR LAS NECESIDADES DE LAS PERSONAS CON EERR, %

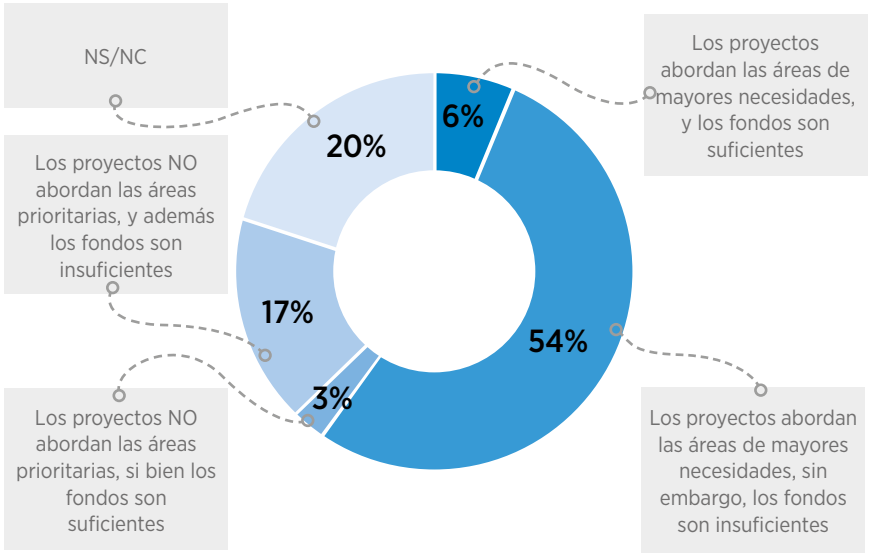
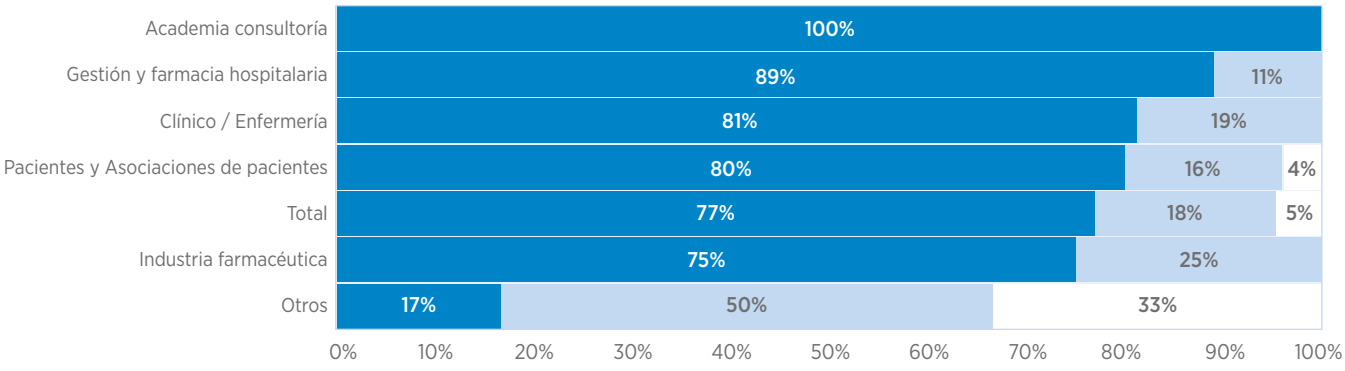


FIGURA 3. IMPACTO DE LOS FONDOS HORIZONTE EUROPA Y UEPROSALUD (2021-2027) PARA CUBRIR LAS NECESIDADES EXISTENTES EN EL ÁMBITO DE LAS EERR EN EUROPA, %, SUBGRUPOS



al impacto que tendrán los fondos europeos destinados para cubrir las necesidades todavía existentes en el ámbito de las EERR en el periodo 2021-2027. Para casi ocho de cada diez (77%) personas encuestadas, los fondos[i] destinados en este periodo serán capaces de cubrir solo una parte de las necesidades en EERR.

Por su parte, en la opinión del 18% de las personas que contestaron al barómetro, no se puede analizar la situación desde esta única perspectiva (estos dos fondos), ya que hay más fondos europeos disponibles que benefician a las EERR, y además el perfil de iniciativas será determinante en la optimización de la inversión (FIGURA 3).

De manera general, hubo poca variabilidad en las respuestas por subgrupo. Cabe destacar el subgrupo "otros", donde la mitad de sus miembros opinaron que la situación no puede analizarse desde esta única perspectiva, y un tercio contestó NS/NC (no sabe/no contesta). Solo una pequeña parte (17%) opina, como la mayoría de los demás grupos analizados, que los fondos serán capaces de cubrir solo una parte o pequeña parte de las necesidades en EERR.

PRESUPUESTO IDEAL DE LOS FONDOS EUROPEOS PARA PROYECTOS EN EERR

Pese a haber consenso en la opinión de que los fondos europeos (históricos y futuros) destinados a las EERR son insuficientes, existe mucha dispersión en a las respuestas acerca del presupuesto que debería asignarse a proyectos en el ámbito de las EERR en diversas áreas estratégicas, cómo la investigación básica y traslacional, el desarrollo de nuevas terapias, herramientas de diagnóstico, aspectos tecnológicos, creación de redes de investigación o infraestructura para una mejor integración de datos, etc.

Para el 29% de las personas encuestadas, esta cuantía debería situarse entre 500 y 700 millones de euros anuales (entre 3 y 4 veces más que el histórico anual de los últimos 15 años), mientras que el 22% opina que debería ser de más de 1.500 millones de euros anuales (>10x), y el 17%, entre 1.300 y 1.500 millones (8-10x). Casi dos de cada diez personas (18%) encuestadas no opinaron en esta pregunta (NS/NC), y solo el 2% cree que debería asignarse el mismo presupuesto que el históricamente destinado a las EERR (150-170 millones de euros).

Los subgrupos que más presupuesto asignarían son los pacientes o asociaciones de pacientes y el grupo de "otros perfiles" (44%-50% destinarían >1.300 millones, ocho veces o más el presupuesto histórico) (FIGURA 4).

Las personas encuestadas comentaron también sobre la importancia de "una recogida de datos exhaustiva del alcance obtenido por estos fondos, para permitir que, según los resultados obtenidos de esta evaluación, se fuera incrementando gradualmente el presupuesto". De manera general, se observa la necesidad de aplicación de una

i El presupuesto destinado a sanidad de los fondos Horizonte Europa (2021-2027) y UEProSalud 2021-2027 es de 13.546 millones de euros, una cuantía casi 3 veces superior al total de los fondos destinados a la sanidad en el programa Horizonte 2014-2020. De este total, según la información disponible para 2022, se sabe que al menos 150 millones de euros se destinaron a EERR este año, en más de 20 proyectos.

FIGURA 4. PRESUPUESTO IDEAL A PROYECTOS EN EL ÁMBITO DE LAS EERR, %

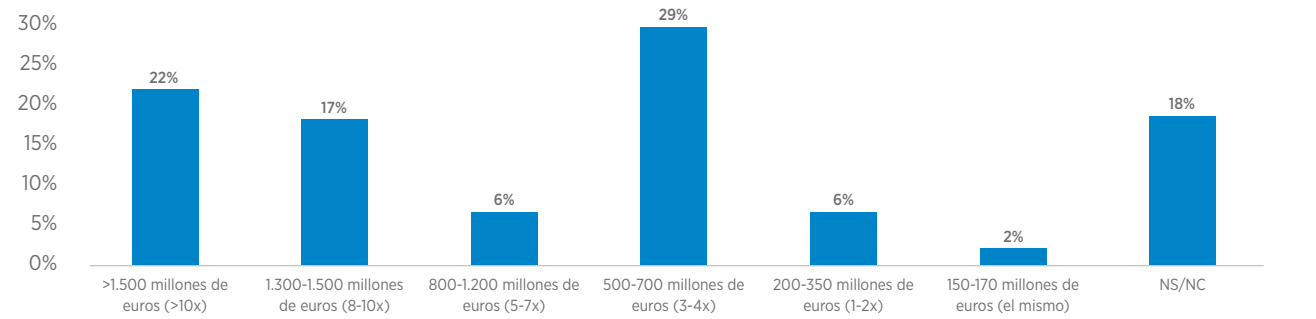


TABLA 1: ÁREAS ESTRATÉGICAS PRIORITARIAS A LA HORA DE ASIGNAR PRESUPUESTOS DE LOS FONDOS EUROPEOS DESTINADOS A EERR, PROMEDIO PONDERADO (1-10)

	GLOBAL	CLÍNICO / ENFERMERÍA	GESTIÓN / FARMACIA HOSPITALARIA	PACIENTES Y ASOCIACIONES DE PACIENTES	ACADEMIA Y CONSULTORÍA	INDUSTRIA FARMACÉUTICA	OTROS
Investigación básica y traslacional	9,0	8,9	8,8	9,4	9,4	8,5	8,2
Infraestructuras	8,9	8,9	8,3	9,0	9,4	8,8	9,0
Diagnóstico	8,9	8,9	8,4	8,8	10,0	8,5	9,0
Redes	8,6	7,8	7,9	9,0	10,0	8,5	9,0
Nuevas terapias	8,4	8,4	7,3	8,8	9,8	7,5	8,2
Acuerdos legales, recogida e intercambio de datos	8,4	8,1	8,0	8,7	9,0	7,5	8,5
Tecnología de la salud	7,9	7,1	7,4	8,7	7,8	6,8	8,5
Requisitos reglamentarios para los ensayos clínicos	7,6	7,1	6,1	8,1	9,0	6,3	8,7

"moderada discriminación positiva en este entorno".

ÁREAS ESTRATÉGICAS Y MÉDICAS PRIORITARIAS

Para los encuestados, las tres áreas estratégicas consideradas como prioritarias a la hora de asignar presupuestos de los fondos europeos a EERR son la investigación básica y traslacional para comprender las causas de las EERR (9,0 sobre 10,0), la creación de infraestructuras, en particular la vinculación de repositorios de datos clínicos y de investigación, bases de datos, biobancos, registros y otros valiosos recursos en apoyo de la investigación de las EERR (8,9) y nuevas herramientas y tecnologías de diagnóstico (8,9). Las dos áreas menos prioritarias son las de apoyo a las tecnologías de la salud (7,9) y la adaptación de la aplicación de los requisitos reglamentarios para los ensayos clínicos en EERR (7,6) (TABLA 1).

El resultado ponderado promedio de las respuestas de los subgrupos de pacientes / asociaciones de pacientes (mayoría ≥8,7) y de los académicos y consultores (≥9,0) fueron los mayores observados, indicando que estos subgrupos tienden a opinar que todas las áreas mencionadas sean prioritarias.

Por su parte, las tres áreas médicas prioritarias a la hora de asignar presupuestos de los fondos europeos a EERR deberían ser las enfermedades del sistema nervioso (8,9 sobre 10,0), los trastornos mentales y del comportamiento (8,7) y las neoplasias (8,5). Les seguirían, muy de cerca, las afecciones originadas en el periodo prenatal (8,4), las enfermedades del sistema respiratorio (8,4), las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (8,3), las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (8,3), y las enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (8,3) (TABLA 2).

Existe poca variabilidad entre los subgrupos, excepto en los resultados observados por los miembros de la industria farmacéutica, sobre todo en la prioridad otorgada a los trastornos mentales y del comportamiento (5,3 vs 8,7 del global) y de las enfermedades del sistema respiratorio (5,3 vs 8,4).

TABLA 2: ÁREAS MÉDICAS PRIORITADIAS A LA HORA DE ASIGNAR PRESUPUESTOS DE LOS FONDOS EUROPEOS DESTINADOS A EERR, PROMEDIO PONDERADO (1-10)

	TOTAL	CLÍNICO / ENFERMERÍA	GESTIÓN / FARMACIA HOSPITALARIA	PACIENTES Y ASOCIACIONES DE PACIENTES	ACADEMIA Y CONSULTORÍA	INDUSTRIA FARMACÉUTICA	OTROS
Enfermedades del sistema nervioso	8,9	8,6	8,4	9,3	9,3	8,5	8,8
Trastornos mentales y del comportamiento	8,7	8,3	8,6	9,1	9,5	5,3	10,0
Neoplasias	8,5	8,1	8,8	8,7	8,8	8,8	8,0
Afecciones originadas en el período perinatal	8,4	7,8	8,2	8,8	9,4	8,0	8,5
Enfermedades del sistema respiratorio	8,4	8,3	7,8	8,9	8,3	5,3	9,7
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	8,3	7,4	8,4	8,8	9,4	7,8	8,2
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	8,3	8,3	8,1	8,8	8,5	6,0	8,3
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	8,3	7,6	7,9	8,6	9,0	8,8	8,7
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	8,1	7,8	8,0	8,4	7,8	7,8	8,3
Embarazo, parto y puerperio	8,1	7,8	7,6	8,3	8,4	6,0	9,8
Enfermedades del sistema circulatorio	8,0	7,2	7,7	8,5	8,5	7,3	9,2
Enfermedades del ojo y sus anexos	8,0	7,5	6,9	8,7	9,0	6,3	8,8
Enfermedades del aparato digestivo	7,9	7,1	7,4	8,5	8,8	5,5	9,0
Enfermedades del aparato genitourinario	7,8	7,1	6,8	8,5	8,0	6,5	9,3
Enfermedades infecciosas y parasitarias	7,3	6,8	7,3	7,7	5,8	5,8	9,3

MENSAJES CLAVE

- La mayoría de las personas encuestadas (89%) nunca participó en proyectos en el ámbito de las EERR financiados por fondos europeos.
- Existe la percepción, por parte del 71% de los encuestados, de que los fondos destinados por los Programas Marco (FP1-FP7) y Horizonte 2020 han sido insuficientes para cubrir las necesidades de las personas con EERR. Esta apreciación no cambia respecto al impacto que tendrán los fondos europeos destinados a cubrir las necesidades todavía existentes en el ámbito de las EERR en el periodo 2021-2027.
- Pese al consenso en cuanto a la insuficiencia de los fondos, existe mucha variabilidad acerca del presupuesto que debería asignarse a este tipo de proyectos: para el 29% de las personas encuestadas, esta cuantía debería situarse entre 500 y 700 millones de euros anuales (entre 3 y 4 veces más que el histórico anual de los últimos 15 años), mientras que el 22% opina que debería ser de más de 1.500 millones de euros anuales (>10x), y el 17%, entre 1.300 y 1.500 millones (8-10x)
- La orientación de los fondos FP1-FP7 Y Horizonte 2020 (mejoras en el diagnóstico, en la prevención y en el tratamiento de EERR y la prestación eficaz e igualitaria de la asistencia sanitaria) parece haber sido acertada para el 61% de las personas que contestaron a la encuesta.
- De cara al futuro, las tres áreas estratégicas consideradas prioritarias a la hora de asignar fondos europeos a EERR son la investigación básica y traslacional (9,0 sobre 10,0), la creación de infraestructuras, en particular repositorios de datos clínicos y de investigación, bases de datos, biobancos, registros y otros recursos en apoyo de la investigación (8,9) y nuevas herramientas y tecnologías de diagnóstico (8,9).
- Las tres áreas médicas prioritarias deberían ser las enfermedades del sistema nervioso (8,9 sobre 10,0), los trastornos mentales y del comportamiento (8,7) y las neoplasias (8,5).

MAKING SURE THAT ORPHAN INCENTIVES TIP THE RIGHT WAY IN EUROPE

Denis Horgan, Jasmina Koeva-Balabanova, Ettore Capoluongo, Beata Jagielska, Ivana Cattaneo Marta Kozaric, Birute Tumiene, Jean-Paul El Ahl, Jonathan A. Lal, Dipak Kalra y Núria Malats. Helthcare (2022) 10, 1600. doi. org/ 10.3390/healthcare10091600

SOLEDAD CABEZÓN RUIZ

Cardióloga del Hospital Universitario Virgen del Rocío



RESUMEN

El artículo, firmado por diferentes instituciones dedicadas a la investigación oncológica y a la medicina personalizada y por determinadas multinacionales farmacéuticas, trata de justificar la necesidad de mantener el actual marco regulatorio sobre la investigación en Medicamentos Huérfanos (MMHH) en la Unión Europea (UE), establecido en el Reglamento 142/2000 de la Comisión Europea (CE) y sometido a revisión en la actualidad. En caso contrario, considera que peligra la investigación en el ámbito de las Enfermedades Raras (EERR) al dejar de interesar a la industria farmacéutica ante una posible falta de retorno de la inversión, al disminuirse los actuales incentivos. Considera que el Reglamento en cuestión ha supuesto un punto de inflexión en la aprobación de nuevos MMHH desde su aprobación en el año 2000, pasando de 8 en esa fecha a 190 en la actualidad. Señala que la falta de accesibilidad a los mismos puede deberse a las diferencias regulatorias y falta de disponibilidad de fondos específicos para su financiación en los diferentes Estados Miembros (EEMM), pues los altos costes de la investigación en este ámbito, los riesgos e incertidumbre para la industria serían compensados con los precios de los MMHH, lo que considera equilibrado.

A lo largo del artículo se trata de rebatir cada una de las principales críticas que se vienen vertiendo sobre el reglamento y su implementación, así como cuestionar las principales propuestas de modificación del mismo que se encuentran a debate. Así, se estima innecesario un cambio en la definición o umbral más allá de la prevalencia, como puede ser la incidencia o la determinación de subgrupos de enfer-

medades "ultrararas". Se posiciona contrario a la modificación de la exclusividad de forma que sea entendida como variable y condicionada o a la limitación temporal de la Designación de Medicamento Huérfano (DMH), todo ello podría suponer una amenaza para que pueda continuar siendo atractivo para el sector de la investigación en MMHH. Incluso, apela a la Estrategia Farmacéutica Europea que recoge entre sus líneas la necesidad de establecer nuevos incentivos a la investigación de sectores como éste.

COMENTARIO

En 2016, el Consejo instó a la CE a revisar el sistema de incentivos dirigidos a las EERR, así como el Parlamento Europeo en su Informe sobre Medidas para Mejorar el Acceso a los Medicamentos en la UE.

Las EERR se definen en la UE como aquellas cuya prevalencia es menor de 5 por 10.000 habitantes. Definidas en torno a 7000 (unas 250 nuevas al año), se espera un posible aumento por el impacto de las técnicas de diagnóstico genético. En España, afectarían a 3 millones de personas y entre 30 y 40 millones en la UE (> 6% de la población).

Por el escaso número de pacientes, la falta de atractivo económico para el sector privado fue considerada la principal causa de la insuficiente investigación en MMHH, lo que justificó en EEUU (1983), en Japón (1993), en Australia (1997) y en la UE (2000) el desarrollo de un sistema de incentivos a la investigación en MMHH. El Reglamento (CE) 141/2000, marco europeo sobre la investigación en MMHH, provee menores requerimientos en los estudios, excepción de tasas o diez años de exclusividad de mercado, entre otros incentivos.

El artículo 1 del Reglamento 142/2000 recoge que su finalidad es "... establecer un procedimiento comunitario para la designación de medicamentos huérfanos y proporcionar incentivos para la investigación, el desarrollo y la comercialización de medicamentos declarados huérfanos". Para esta DMH se establecen dos vías en el artículo 3 (1) (a): la vía de la prevalencia de la enfermedad ("... que [el producto] esté destinado al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una afección potencialmente mortal o crónicamente debilitante que afecte a no más de cinco de cada 10 000 personas en la Comunidad cuando se hace la solicitud...") y la vía del retorno de la inversión (ROI) ("..y que, sin incentivos, es poco probable que la comercialización del medicamento en la comunidad generaría suficiente retorno para justificar la inversión necesaria").

La Aplicación 847/2000 del Reglamento especificó una lista de toda la información necesaria para realizar la evaluación de la 'rentabilidad suficiente' (incluidos datos sobre costes de producción y comercialización, subvenciones e incentivos fiscales) y una comunicación de la CE (2016/C) indicó que la evaluación se haría "...sobre la base de todos los costes de desarrollo pasados y futuros y los ingresos esperados", finalmente se optó por la inferencia de la posición de la FDA que sugirió que el umbral de prevalencia era suficiente para asumir que la investigación en las EERR no es rentable.

De las 2302 DMH otorgadas entre 2000 y 2015, la vía de prevalencia fue la utilizada en los 2301 casos (99,96%) y la vía ROI sólo en un caso (0,04%).

Lo primero que cabría preguntarse es si la eficacia del reglamento ha sido la esperada. Si bien, tras 22 años de la entrada en vigor del Reglamento

Habría que disponer de los costes reales de inversión en investigación por parte de la industria y lo pagado por los medicamentos, sobre lo que falta mucha transparencia

141/2000, la EMA ha aprobado más de 2400 DMH, sin embargo, el número de MMHH autorizados anualmente se ha mantenido relativamente estable en la última década, dando lugar a un total de 190 autorizaciones comerciales de MMHH, lo que representa en torno al 2,7% de las EERR definidas. De éstas, sólo una veintena son nuevas moléculas (con intención curativa sólo un 5%) y el 40% destinadas a oncología. En cuanto a la eficiencia, habría que disponer de los costes reales de inversión en investigación por parte de la industria y lo pagado por los medicamentos, sobre lo que falta mucha transparencia; aunque algunos estudios apuntan a menor coste debido a menores requisitos de los estudios. Precisamente, la calidad de los mismos se cuestiona en la medida en que la mayoría tienen como objetivo variables subrogadas, corto periodo de seguimiento, ausencia de comparaciones con terapias alternativas o sin evaluación posterior de los resultados, a pesar del rápido acceso al mercado, lo que genera una evidencia muy limitada y que condiciona, en parte, la entrada en los sistemas sanitarios nacionales. Por ejemplo, la algalsidasa, un medicamento aprobado para la Enfermedad de Fabry, tras una comparativa de los resultados entre 2000 y 2012, no evidenció mejoría.



Por otro lado, la falta de evidencia, en muchos casos, unida al alto precio de los MMHH ha condicionado la desigual autorización y financiación pública por parte de los diferentes EEMM. En España, que financia en torno al 50% de los 190 MMHH autorizados por la EMA y más del 88% de los autorizados en España, supone el 5% de la factura farmacológica, con un coste medio del tratamiento al año de 150.000 euros.

Y lo cierto es que, más allá de Alemania, en la mayoría de los países de la UE con mayor PIB, a pesar de las importantes variaciones en el porcentaje de medicamentos autorizados por sus agencias, el porcentaje de MMHH reembolsados públicamente difiere mucho de los 190 autorizados por la EMA: 58% en España e Italia, el 57% en Francia (con financiación del 100%), el 40% de UK o en torno al 30% de Suecia.

El que se haya convertido en un modelo de negocio rápido y altamente lucrativo es una de las principales críticas que se ha vertido sobre el Reglamento, con un desplazamiento del portfolio de la industria hacia la investigación en este sector. Un ejemplo de ello es el caso del ácido quenodexosicólico de ácido biliar primario (CDCA), utilizado desde 1976 para el tratamiento de los cálculos biliares a un precio de 0,28 euros la cápsula y que, tras ser autorizada en 2017 su comercialización como MMHH para la xantomatosis cerebrotendinosa, donde ya se usaba de forma no autorizada, pasó a costar 140 euros la cápsula, es decir, un aumento de 500 veces el precio. En el caso de lenalidomida (Revlimid®), fue autorizada en 2018 para una tercera indicación como medicamento huérfano para el mieloma múltiple tras ser autorizada, también como MMHH, para para ciertos tipos de síndromes mielodisplásicos y linfomas, mientras que en 2015 lenalidomida fue el noveno medicamento de mayor venta en el mundo, con 5.800 millones de dólares. Por otro lado, cabe mencionar la denominada estrategia "salami" que, con los avances en genética y la tipificación del cáncer al subcategorizarlos (como es el caso de la definición de 12 tipos de linfomas según el tipo de célula), ha supuesto un incremento extraordinario del coste del tratamiento del cáncer, representando el 40% de las autorizaciones de MMHH.

Aún siendo cierto que el Reglamento ha aumentado el número de MMHH desde su entrada en vigor, lo que es una satisfacción para los pacientes que no disponen de otras opciones, no lo es menos que a lo largo de su implementación porque se han ido detectando determinadas disfunciones que la propia CE señala en su informe de revisión: la falta de disponibilidad y accesibilidad, la insuficiente investigación en áreas prioritarias o de mayor necesidad terapéutica, la aplicación artificialmente en enfermedades comunes e ineficiencias técnicas.

Numerosas organizaciones, los EEMM y la propia CE tienen abierto un debate sobre interesantes propuestas, donde es importante subrayar la postura a favor de Eurordis, la mayor asociación de pacientes con EERR, que representa a más de 960 organizaciones en 63 países diferentes (26 son EEMM de la UE), que señala como necesario y posible un nuevo ecosistema en el que se pueden cumplir las promesas de "precios justos", "asequibilidad", "sostenibilidad" y "previsibilidad", mejorando la competitividad y fortaleciendo el ecosistema de investigación europeo.

Entre las propuestas figuran:

- No se detecta una demanda de nuevos incentivos, sino de enmarcar y limitar su uso. La exclusividad debería ser limitada y variable en cuanto al tiempo y condiciones.
- La evaluación del impacto debe tener en cuenta el impacto en la innovación y también en la accesibilidad y asequibilidad de los medicamentos, para lo que debe revisarse la política de precio y reembolso de los EEMM; el número de indicaciones de los MMHH debería considerarse.
- La innovación debe evaluarse adecuadamente en términos de calidad, nivel de evidencia, existencia o no de alternativas, gravedad de la enfer-

medad rara e impacto en la salud, y objetivo del medicamento huérfano.

- Revisión de la definición, incluyendo la incidencia al umbral de prevalencia. La noción de "rareza" debe ser evaluada para evitar la "orfanización" de los trastornos comunes.

- La identificación de las necesidades insatisfechas que permita establecer prioridades de inversión. Eurordis solicita una nueva definición de necesidad médica insatisfecha mediante una adecuada implementación del artículo 3 del Reglamento 141/2000, que se refiere a la naturaleza potencialmente mortal o crónicamente debilitante de la afección como requisito para la DMH.

- *Medicines Law & Policy* apunta la oportunidad de recuperar la "cláusula de desestimiento", centrada en la salud pública, pretendiendo evitar precios excesivamente altos o ganancias excesivas, que eliminaría la exclusividad en su caso.

- Extensión de la aplicación de las flexibilidades de los TRIPS, en concreto del uso de licencia obligatoria a los MMHH.

Quizás, de lo expuesto, lo más novedoso y lo que podría generar mayor discusión puede ser esta cláusula, para lo que habría que abrir la discusión sobre el significado de rentabilidad "suficiente" en el contexto de los MMHH, lo que resulta más que lógico que la justificación de los incentivos es la falta de retorno de la inversión.

ML&P propone implementar plenamente el Artículo 8 (2) del Reglamento 141/2000, definiendo la línea entre rentabilidad 'suficiente' y 'excesiva' y, por lo tanto, entre 'suficiente' e 'insuficiente'. El enfoque de ROI, estipulado en la implementación del Reglamento 847/200081, la directriz de la Comisión 2008/C82 y la Comunicación de la Comisión 2016/C83, y no sólo el umbral de prevalencia para la DMH mediante una "cláusula de desistimiento". Incluso, señala la posibilidad de proporcionar un mecanismo de "recuperación" del apoyo financiero si un medicamento huérfano resulta ser rentable.

Sin embargo, hecho un repaso de las principales propuestas de reforma del Reglamento 141/2000, no puedo dejar de señalar lo que parece una renuncia por parte del sector público, cuando su papel podría ser clave en términos de eficacia, eficiencia y equidad en este ámbito. Pues, a pesar del importante despliegue de recursos públicos, pagando en muchas ocasiones dos veces por el fármaco al financiar la propia investigación, **se hace difícil entender que no se impulse una Red Europea de Investigación Pública en MMHH como modelo más eficaz, eficiente y equitativo**.

Se estima que, sólo en España, el 60% de la investigación biomédica es de financiación pública. A nivel europeo, la Estrategia Europea de Enfermedades Raras impulsa y soporta la actual Red de Centros de Referencia, de interés estratégico para el registro e investigación de estas enfermedades. En 2019 se aprobó el Programa Europeo Conjunto sobre Enfermedades Raras para reunir los recursos a nivel nacional y europeo, las entidades públicas y aquellas sin ánimo de lucro para coordinar el acceso a la información sobre EERR y datos de la investigación. Nada se recoge sobre la explotación de resultados ni la regulación de la relación público-privada al respecto; pero lo cierto es que la creciente inversión pública en la investigación de nuevos fármacos y la transferencia de resultados al sector privado no se ha traducido en accesibilidad.

Por otro lado, la evaluación por Lamata del Estudio sobre el Impacto Económico del Certificado Complementario de Protección y los Incentivos y Recompensas farmacéuticas en Europa, realizado por la Consultora Copenhagen Economics por encargo de la CE, señala que la factura farmacéutica europea, o lo que paga de más, detraídos todos los costes de un nuevo medicamento, es de 92.386 millones de euros.

CONCLUSIONES

En definitiva, compartiendo la misma preocupación manifestada por los autores del artículo en cuanto a la necesidad de encontrar respuesta para los pacientes con EERR, con investigación destinada a ello, sí que comparto absolutamente la necesidad de una revisión del Reglamento 141/2000 en un sentido amplio y abierto, de lo contrario sólo se generará mayor frustración para los pacientes. El actual modelo de incentivos al sector privado resulta ineficiente en términos de investigación, de coste económico para el sector público y en términos de equidad para los pacientes, lo que constituye la verdadera amenaza para el propio reglamento.

Las propuestas de revisión de la CE deben incluir condiciones y obligaciones para los beneficiarios de incentivos y recompensas de forma que se equilibre de forma justa y eficiente el sistema. **No obstante, no puedo dejar de apelar al papel que debe y puede jugar el sector público en la búsqueda de respuestas a estas enfermedades mediante un mayor protagonismo en la investigación, atendiendo a la importante inversión de dinero público que ya transfiere directa e indirectamente al sector privado**.

THE ADDED VALUE OF A EUROPEAN REFERENCE NETWORK ON RARE AND COMPLEX CONNECTIVE TISSUE AND MUSCULOSKELETAL DISEASES: INSIGHTS AFTER THE FIRST 5 YEARS OF THE ERN RECONNET



Talarico R., Aguilera S., Alexander T., Amoura Z., Andersen J., Arnaud L., Avcin T., Marsal S., Beretta L., Bombardieri S., Bortoluzzi A., Bouillot C., Bulina I., R Burmester G., Cannizzo S., Cavagna L., Chaigne B., Cornet A., Corti P., et. al. Clin Exp Rheumatol (2022) 40 Suppl 134(5):3-11. doi: 10.55563/clinexprheumatol/d2qz38

ANTONI MONTSERRAT MOLINER

Consultor en temas de salud pública para la Comisión Europea. Miembro del Comité Nacional del Plan de Enfermedades Raras de Luxemburgo. Miembro del Consejo de Administración de ALAN-Maladies Rares en Luxemburgo y miembro del Comité Científico de FEDER España

RESUMEN

El artículo nos presenta a los cinco años de la aprobación, por parte de la Comisión Europea de las ERN (*European Reference Networks* / Redes Europeas de Referencia), cuál ha sido el desarrollo concreto de una de las 24 ERN creadas en 2017, concretamente la ERN ReCONNECT dedicada a las enfermedades raras y complejas musculo-esqueléticas y del tejido conectivo. Un grupo que incluye patologías diversas, como el Síndrome Antifosfolípido (APS), el síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), el Lupus sistémico eritematoso (SLE), las Miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM), enfermedades relacionadas con el IgG4 (IGg4), el Síndrome de Sjöengren (SS), la Esclerosis sistémica (SSc), la Enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD) y las Enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo (UCTD).

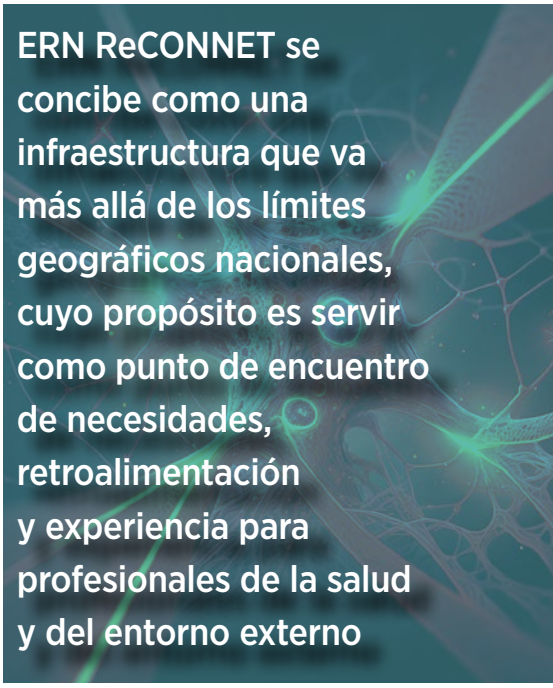
Las ERN surgen como un desarrollo de la Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 9 de marzo de 2011 relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza y mediante decisiones específicas de la Comisión Europea, en acuerdo con los Estados miembros, crea en 2017 las 24 ERN mencionadas, con la participa-

ción inicial de cerca de 900 centros prestadores de servicios sanitarios altamente especializados de 313 hospitales en 26 Estado Miembros. En sucesivas convocatorias se incorporan hasta 620 nuevas solicitudes. En el caso concreto de la ERN ReCONNECT, fueron inicialmente 25 centros prestadores de servicios que cubrían las necesidades de 28.500 pacientes en 8 Estados Miembros. Tras la convocatoria de 2022 son ya 55 los miembros prestadores de pleno derecho y 9 entidades afiliadas correspondientes a 23 Estados Miembros (incluyendo España) los participantes en la ERN ReCONNECT. También es importante destacar que la ERN ReCONNECT cuenta con la participación de un ePAG (*European Patient Adcovacy Group*/Grupo Europeo de Defensa de los Pacientes) con la misión de hacer llegar las opiniones de los pacientes y colaborar en el desarrollo de la ERN. Una de las co-portavoces de este ePAG es Silvia Aguilera (de SAF España).

A nivel global, ERN ReCONNET se concibe como una infraestructura que va más allá de los límites geográficos nacionales, cuyo propósito es servir como punto de encuentro de necesidades, retroalimentación y experiencia para profesionales de la salud y del entorno externo (otras redes, autoridades, sistemas de salud, actores privados, etc.). Además, tiene como objetivo actuar como promotor de la armonización, estrategias y acciones para (i) mejorar los estándares de atención en toda la UE, (ii) reducir las prácticas inapropiadas y las disparidades en el cuidado de la salud, (iii) apoyar la toma transparente de decisiones, (iv) mejorar la traslación de la investigación a la práctica, (v) apoyar el uso eficiente de los recursos, (vi) reforzar la investigación y la vigilancia epidemiológica y (vii) mejorar el conocimiento de médicos, proveedores de atención médica, pacientes y familias.

En el desarrollo práctico de esos principios generales, ERN ReCONNECT ha centrado su actividad en diversas macro áreas:

- Guías de Práctica Clínica (GPC): Antes de planificar la elaboración de nuevas GPC procedieron a una revisión profunda de las guías existentes relacionadas con las 10 enfermedades incluidas en la ERN que fueron recopiladas en un suplemento dedicado a las GPC y a ERN ReCONNET en RMD Open, un diario oficial de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) con un suplemento dedicado a las necesidades insatisfechas específicas que concluyó que existen GPC válidas y bien construidas para algunas enfermedades, mientras que otras tienen muy pocas o ninguna GPC. La actividad en los últimos años, y todavía en curso, se ha centrado en la adaptación de las GPC existentes a los diferentes contextos geográficos relacionadas con cuatro enfermedades (SS, SLE, IIM, SSc) y se está realizando a través de la metodología ADAPTE. El objetivo de este proceso es aprovechar las GPC existentes para mejorar la producción y el uso eficiente de guías adaptadas de alta calidad. El proceso de adaptación ha sido diseñado para garantizar que las recomendaciones finales puedan abordar cuestiones de salud específicas relevantes para el contexto en que se usen y abordar las necesidades, prioridades, legislación, políticas y recursos en cada entorno objetivo, algo particularmente crucial en las GPC de este grupo de enfermedades.



- Vías de atención al paciente: Se creó una metodología estructurada para posibilitar el diseño de los Vías de Atención al Paciente (PCP) basada en un amplio intercambio de conocimientos sobre atención de alta calidad y caracterizada por un fuerte enfoque centrado en el paciente, denominada RarERN PathTM. Esta metodología está dirigida a mejorar la organización en la vida real, previendo la integración de las perspectivas de grandes comunidades de pacientes, expertos, médicos, economistas de la salud, gerentes de hospitales y proveedores de atención médica de diferentes países de la UE.

- Educación: Uno de los principales objetivos de las ERN es intercambiar y difundir conocimiento sobre condiciones raras y complejas. Para ello, se pide específicamente a las ERN que organicen

Una ERN es una red de proveedores de asistencia sanitaria que conecta de forma virtual a médicos e investigadores de toda Europa, para que viajen los conocimientos y no el paciente



la enseñanza y las actividades de formación sobre las condiciones que cubren. Expertos de la ERN ReCONNET compartieron su experiencia en seminarios web dedicados a los principales grupos objetivo de la red. Se diseñaron diferentes seminarios web específicamente para profesionales de la salud sobre las enfermedades cubiertas por ERN ReCONNET (por ejemplo, EDS, RP, SLE, etc.), mientras que algunos webinars fueron dedicados a temas transversales relevantes para todas las enfermedades cubiertas por ERN ReCONNET (por ejemplo: nutrición y vitamina D). En los últimos meses se realizó una encuesta para mapear las necesidades de los pacientes y de la comunidad de profesionales sanitarios. Los resultados de estas encuestas representarán un punto de partida para codiseñar la estrategia de educación y formación de la ERN ReCONNET para los próximos años.

- Sistema de gestión clínica de pacientes (CPMS). CPMS es la plataforma IT desarrollada por la UE para apoyar a los distintos ERN en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades raras, complementado con la Facilidad de Conectividad Europea (CEF). Todo ello para facilitar un intercambio eficiente a nivel transnacional entre los puntos de contacto (Hubs) definidos en los diversos Estados Miembros.

- Registros: Siguiendo la necesidad de armonizar y garantizar la recopilación de datos en todo el campo de las enfermedades raras, la Comisión Europea lanzó una convocatoria para desarrollar registros en los ERN. Uno de los registros financiados fue el relacionado con ERN ReCONNET. Los principales objetivos de esta infraestructura, Together ReCONNET, son promover un enfoque de recopilación de datos armonizados sobre las enfermedades cubiertas en este ERN, integrando e implementando los datos existentes y facilitando la investigación. Gracias a la creación de la infraestructura TogethERN ReCONNET se generará conocimiento y mejorará el manejo clínico y el cuidado de los pacientes con enfermedades conectivas.

El artículo concluye que la gestión de las enfermedades raras sigue representando un gran reto, apoyando la creación de redes transfronterizas colaborativas formales en este campo y que la infraestructura ERN ReCONNET representa una gran innovación en el campo de las enfermedades raras y complejas musculo-esqueléticas y del tejido conectivo reuniendo a pacientes, médicos y a otras partes interesadas para unir fuerzas y colaborar en la mejora de la vida de las personas afectadas. En los primeros cinco años, la red ha construido una nueva y poderosa infraestructura.

COMENTARIO

El artículo se inscribe en una actividad de balance desde la gran mayoría de las ERN, una vez transcurridos los cinco primeros años de su implementación. Encontrar al experto adecuado para una enfermedad rara y acceder a la atención sigue siendo un reto para muchos de los más de 30 millones de personas que viven con una enfermedad rara en Europa. En muchas ocasiones, el médico especialista

se encuentra en otro país. Es justamente para abordar estos retos que la UE creó las Redes Europeas de Referencia. Una ERN es una red de proveedores de asistencia sanitaria que conecta de forma virtual a médicos e investigadores de toda Europa, para que viajen los conocimientos y no el paciente. La transferencia del conocimiento sigue siendo el objetivo fundamental de las ERN y el trabajo de ERN ReCONNECT se inscribe perfectamente en esta lógica.

La acreditación ERN exige a los centros que forman parte de la red que sirvan como punto de investigación y conocimiento, que participen en los estudios científicos, que ofrezcan tratamiento a los pacientes de todos los Estados miembros y que dispongan de las instalaciones adecuadas para poder hacerlo. Esta acreditación existe mediante un sistema de acreditación nacional en una minoría de los Estados Miembros (es el caso de España con los CSUR), pero no existe en muchos estados, lo que da a la acreditación en el marco de las convocatorias europeas un papel a veces sustitutorio de una acreditación nacional inexistente.

De igual manera, el carácter voluntario del trabajo que realizan los centros acreditados en el seno de las ERN o las ePAG genera ciertas limitaciones a su actividad, en la medida en que es un trabajo que no se remunera y que debe realizarse dentro de una jornada laboral muchas veces densamente cargada por las necesidades nacionales propias. Examinando el amplio abanico de proyectos que desarrolla ERN ReCONNECT, es obvio que la necesidad de la profesionalización, en la medida de lo posible, de estas redes y, sobre todo, su incorporación plena a los sistemas nacionales de salud, son objetivos que, aunque no abordados en el artículo, son fácilmente reconocibles como objetivos en el medio y largo plazo.

Los primeros años de experiencia han demostrado que las ERN han logrado fortalecer la colaboración transfronteriza, involucrando a los pacientes en sus actividades y poniendo en común el conocimiento de los expertos. Al mismo tiempo, se puede y debe hacer más para aumentar las enfermedades cubiertas, reducir la carga administrativa y la representación desigual de los países participantes, además de asegurar la financiación y la integración suficientes en los sistemas nacionales de salud. El programa EU4Health supone un fuerte compromiso compartido para abordar las enfermedades crónicas, incluido el potencial de ampliar el alcance de las ERN a otras enfermedades transmisibles y no transmisibles complejas. ¿Cómo podemos aprovechar los éxitos del modelo ERN para garantizar la mejor atención posible a los pacientes con enfermedades raras en un mundo pospandémico? ¿Es el modelo ERN el camino a seguir para la prestación de servicios en una Unión Europea de la Salud más fuerte?

En su Programa de Trabajo 2022 para la implementación del Programa EU4Health se recoge una iniciativa en este sentido. Se propone una *Joint Action* (Acción Conjunta) entre la Comisión y los Estados Miembros (en la que los 27 van a participar, algo bastante infrecuente en las convocatorias de Acciones Conjuntas), con la finalidad de establecer la forma en que se pueda apoyar la integración de ERN en los sistemas sanitarios nacionales. Incluirá actividades de intercambio de mejores prácticas y propuestas y directrices concretas para una mejor integración de las ERN en los sistemas nacionales de atención de la salud, incluidas vías de atención al paciente bien definidas, procedimientos de derivación, desarrollo de redes nacionales sobre enfermedades raras (incluyendo apoyo para el desarrollo de capacidades en los Estados miembros, para planes nacionales de enfermedades raras, creación de redes nacionales y su integración con las RER) y directrices para el desarrollo de herramientas nacionales de teleconsulta interoperables con las ERN, teniendo en cuenta el trabajo preparatorio en curso sobre la creación del EHDS (*European Health Data Space*) también previsto en el Programa EU4Health.

Examinando el amplio abanico de proyectos que desarrolla ERN ReCONNECT, es obvia la necesidad de profesionalización de estas redes y, sobre todo, su incorporación plena a los sistemas nacionales de salud

Las redes europeas de referencia son, sin ninguna duda, uno de los elementos fundamentales de la Unión Europea de la Salud del futuro, y las aportaciones de la ERN en esta actividad y, en este caso, de la ERN ReCONNECT, son sustanciales y necesarias.



LA IMPORTANCIA DE UNIR ESFUERZOS, TAMBIÉN FUERA DE ESPAÑA, PARA SER MÁS EFICIENTES Y OBTENER CONCLUSIONES DE UTILIDAD PARA LOS PACIENTES: EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO Y LAS TÉCNICAS

EVA BERMEJO SÁNCHEZ

Directora del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

¿Puede contarnos cómo ha evolucionado el IIER a lo largo de los años? ¿Cuál es su misión y visión?

EB: El IIER se inició cuando todavía nadie hablaba de las Enfermedades Raras (EERR), ya que no era un término que estuviera adoptado de forma general. Sus comienzos fueron con el estudio del llamado Síndrome del Aceite Tóxico (aceite de colza desnaturalizado) y, a lo largo del tiempo, el Instituto se ha ido adaptando a las necesidades de investigación en este campo, al igual que los pacientes, los investigadores, las instituciones y los organismos a nivel europeo y a nivel mundial. En las distintas Comunidades Autónomas de España nos hemos tenido que ir adaptando a unas necesidades que se nos han ido planteando, tanto en el plano asistencial como en investigación.

El IIER ha ido desarrollando a lo largo del tiempo soluciones para los problemas que necesitaban de nuestra ayuda y de nuestra contribución como investigadores, por ejemplo, creando el Registro de Pacientes con Enfermedades Raras. También desarrollamos la plataforma del Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR) y tenemos una Unidad de información para poder resolver todas las dudas que los pacientes nos remiten. Hubo un momento en el cual se percibió la importancia de tener muestras biológicas almacenadas de forma segura y disponibles para la investigación y, en ese momento se creó el BioBanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER), que lleva también el IIER. También encontramos pacientes sin diagnóstico que necesitaban una respuesta por nuestra parte y se creó un Programa para Casos de Enfermedades Raras sin diagnóstico (SpainUDP).

También contamos con una unidad de anomalías congénitas que tienen a su vez sus vertientes de epidemiología y de genética. Y contamos en el IIER con un gran Área de Genética Humana. En ella hay una Unidad de genética molecular y otra de tumores sólidos infantiles porque la mayoría de los cánceres infantiles, por su frecuencia, se consideran EERR. Es necesario contar con técnicas moleculares, que van avanzando de manera vertiginosa y tenemos que implementarlas también a la investigación sobre EERR:

una unidad de terapias farmacológicas, otra unidad de terapia génica, una unidad de epigenética y regulación EERR. Contamos con una Unidad de Terapias Farmacológicas, otra Unidad de Terapia Génica, una Unidad de Epigenética y regulación génica. Y, más recientemente, en el último año hemos incorporado dos unidades que estudian los modelos de enfermedades raras humanas y los mecanismos por los cuales se producen las enfermedades: la Unidad de modelos y mecanismos; y la Unidad de modelos de enfermedades raras humanas en Drosophila.

De esta forma, una vez que detectamos una variante genómica que pensamos que puede estar relacionada con la enfermedad de un paciente, tenemos que demostrar que está relacionada con su patología y que puede generar todos los síntomas que el paciente está experimentando.

Nosotros usamos un enfoque multidisciplinar para tratar de abordar el problema. Tenemos que integrar dentro de nuestra investigación los máximos aspectos posibles para tratar de trasladar todos los resultados de la investigación a los pacientes. Por suerte, nuestro trabajo incide sobre el bienestar de los pacientes y eso nos mueve cada día para tratar de avanzar y poner el máximo esfuerzo en cada una de las actividades que realizamos.

En 2022 fue nombrada directora del IIER. ¿Cuáles son sus principales objetivos en esta nueva andadura?

EB: Yo trabajaba en el IIER desde hace muchos años y en enero de 2022 asumí esa responsabilidad, al incorporarme a la dirección del IIER cuando el profesor Manuel Posada, que había llevado la dirección del Instituto durante varias décadas, cerró esa etapa en su actividad.

Mis principales objetivos en la dirección son tratar de implementar en el IIER todas las potencialidades que el avance en el conocimiento nos vaya proporcionando y responder a las preguntas y a las necesidades de los pacientes y sus familias. Tenemos que estar muy cerca de los pacientes y dar respuesta a las preguntas y a las necesidades que nos plantean todos los días, a través de la investigación.

Mis principales objetivos en la dirección son tratar de implementar en el IIER todas las potencialidades que el avance en el conocimiento nos vaya proporcionando y responder a las preguntas y a las necesidades de los pacientes y sus familias



Nosotros mantenemos un estrecho contacto con la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), que agrupa a más de 400 asociaciones. Ellos muchas veces nos ayudan porque los pacientes tienen que estar incorporados también en la investigación y tenemos que escucharles. No podemos hacer investigación de espaldas a los pacientes o incorporarlos a la investigación solo como sujetos de estudio o como personas que donan muestras para la investigación. Tienen que estar incorporados en todos los pasos de nuestra actividad y eso es lo que da validez a nuestro trabajo porque hacen aportaciones muy importantes.

¿Qué proyectos de investigación se están realizando desde el IIER?

EB: Respecto al Biobanco que comenté anteriormente, es muy importante que, cuando nos encontramos ante un paciente con una enfermedad rara, sea diagnosticada o no diagnosticada aún, podamos contar con muestras bien conservadas en un biobanco, preservando su integridad para que queden disponibles para la investigación. Actualmente, la investigación puede tener unas técnicas, unos medios disponibles, un conocimiento al respecto,

pero el conocimiento está avanzando continuamente y tenemos que estar preparados para tener acceso a nuevos conocimientos, técnicas y tecnologías. Además, no podemos conformarnos con un tratamiento, porque cabe la posibilidad de que más adelante surjan tratamientos mejores, y el hecho de poder contar con muestras biológicas de los pacientes con las distintas EERR nos va a permitir abordar distintos enfoques. Esa es la filosofía del Biobanco. Hay que poner a disposición de los investigadores que cumplan unas determinadas características, que tengan financiación para finalizar sus proyectos y que el Comité de Ética haya dado su aprobación. Si esos proyectos cumplen con las características y vemos que pueden aportar beneficio a los pacientes, las muestras del Biobanco están ahí para sacarles el máximo provecho. Quienes trabajamos en los biobancos muchas veces decimos que el mejor biobanco es el que está vacío porque eso significa que hay personas donando muestras e investigadores solicitando dichas muestras.

Con respecto al Registro de Pacientes, el hecho de registrar a los pacientes o que los pacientes con EERR se registren es sumamente importante porque es la forma de darle visibilidad y poder cuantificar las distintas patologías.

Respecto al Programa para casos sin diagnóstico, si ya es difícil vivir con una enfermedad rara, imaginemos lo difícil que puede ser vivir con una aún sin diagnosticar. El hecho de tener un diagnóstico nos abre nuevas puertas y facilita el acceso a un tratamiento en el caso de que exista o a proceder al registro para así conseguir un grupo de pacientes con unas características comunes para esta enfermedad. La industria farmacéutica se puede dirigir al registro y saber cuántos pacientes hay con una determinada enfermedad con total confidencialidad para, por ejemplo, planificar algún ensayo clínico.

Nosotros participamos en la Red Internacional de Casos de Enfermedades Raras sin Diagnóstico y desde el IIER tenemos una gran vocación de internacionalización, que trato de promover. Nuestros investigadores son plenamente conscientes de la importancia y todos ellos mantienen colaboraciones con grupos y redes internacionales para tratar de participar en un ámbito europeo o internacional. Si en España hay un paciente con una enfermedad y en otros pocos países hay algún otro paciente con la misma enfermedad, tenemos que unir nuestros esfuerzos para ser eficientes y obtener conclusiones de utilidad para los pacientes, que es lo que realmente queremos.

¿Puede contarnos alguno de los proyectos en los que están trabajando actualmente con financiación europea?

EB: Sí. El IIER siempre ha tenido una vocación de europeización y de participación en los distintos programas marco que ha habido a lo largo del tiempo y hemos sido muy conscientes de esa necesidad de colaboración. A nivel europeo, ha habido distintas iniciativas, con el fin de favorecer la investigación en EERR y, actualmente, participamos en el programa *European Joint Program on Rare Diseases* (EJP RD).

Lideramos el paquete de sostenibilidad porque si los fondos son limitados tanto a nivel público como a nivel privado, tenemos que optimizarlos al máximo y no haríamos nada desarrollando una serie de herramientas en el momento actual si eso luego no va a tener una continuidad y no se va a poder sostener

Nosotros fuimos participantes en la elaboración de la propuesta de este programa conjunto que se aprobó en el año 2019, en el cual lideramos varios paquetes de trabajo: uno sobre estrategia de investigación e innovación y otro sobre sostenibilidad. Uno de los objetivos de este programa conjunto europeo es estar todos coordinados, porque una iniciativa conjunta evita duplicar gastos y reporta mayores beneficios en cuanto al conocimiento y al avance en la investigación.

Lideramos el paquete de sostenibilidad porque si los fondos son limitados tanto a nivel público como a nivel privado, tenemos que optimizarlos al máximo y no haríamos nada desarrollando una serie de herramientas en el momento actual si eso luego no va a tener una continuidad y no se va a poder sostener.

Y, actualmente, como comentaba antes, el Programa Conjunto Europeo de Enfermedades Raras es un proyecto estimado para cinco años que finaliza en diciembre de 2023. No podemos esperar a diciembre de 2023 para pensar qué ocurrirá después. Por tanto, estamos ya trabajando en la propuesta del nuevo partenariado en

el que esperamos poder trabajar en la próxima década. Pasados esos años, tenemos que establecer esa continuidad para tratar de aportar el máximo beneficio.

¿Considera suficientes las ayudas en la investigación de EERR en España? ¿Tiene algún país europeo como referente en materia de inversión en investigación de EERR?

EB: Todos los fondos que dediquemos a la investigación son insuficientes porque continuamente se van a ir generando nuevas necesidades. Tenemos que tratar de avanzar al ritmo que vamos generando nuevo conocimiento y para todo eso hacen falta fondos.

Debemos tener en cuenta también que hay más de 7.000 EERR, pero que muy pocas personas padecen cada una de ellas, aunque globalmente afectan a muchísimas personas. En España se estima que afectan a 3 millones de personas. En Europa estimamos que hay 30 millones de personas afectadas por EERR y 300 millones a nivel mundial.

Por tanto, está claro que hay que dedicar fondos a la investigación. No existe un modelo ideal de financiación de la investigación, ni que sea totalmente trasladable de un país a otro porque en cada país tenemos nuestra idiosincrasia, nuestra organización, nuestras políticas sanitarias y de investigación y nos tenemos que adecuar a ellas. Tiene que haber una adecuación tanto de los modelos de financiación como de los modelos de investigación. Es un objetivo el tratar de que se incrementen esos fondos para la investigación en EERR.



Desde el Instituto de Salud Carlos III, se dedican unos fondos considerables a la investigación en EERR y se priorizan dentro de las distintas convocatorias para financiación de proyectos de investigación.

¿En qué medida cree que los nuevos fondos europeos previstos para los próximos años podrían ayudar a la investigación en EERR?

EB: Con este nuevo partenariado que estamos ahora mismo proyectando se pretende tratar de mejorar todos los aspectos de la investigación en EERR, al igual que el programa conjunto actual incide sobre la misma. El próximo también tendrá esa vocación de tratar de mejorar la investigación de estas patologías a través de distintas herramientas, de distintos modelos de colaboración, de contar con plataformas que puedan ser instrumentos para facilitar la investigación, tanto para promover el acceso de los pacientes a esa investigación como de los investigadores, incluyendo también a los socios del ámbito privado porque está claro que los fondos públicos son insuficientes y, por tanto, una colaboración público-privada puede ser interesante. Para ello hay que seguir unos modelos con garantías de seguridad para todos. Dentro del programa que estamos ahora mismo proyectando, trataremos de favorecer que se destinen esos fondos europeos para tratar de optimizar la investigación en EERR.

Tenemos que tratar de avanzar al ritmo que vamos generando nuevo conocimiento y para todo eso hacen falta fondos



MARÍA CINTA CID XUTGLA

Consultora Senior del Servicio de Enfermedades Autoinmunes en el Hospital Clinic. Responsable del grupo de investigación en Vasculitis Sistémica del IDIBAPS

LAS VASCULITIS SISTÉMICAS Y LA IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

¿Qué tipo de enfermedades raras se abordan desde un Servicio de Enfermedades Autoinmunes (SEA)?

MC: Dentro del amplio abanico de enfermedades raras, entran enfermedades de causas muy diversas. En un servicio de enfermedades autoinmunes se abordan enfermedades en cuya patofisiología intervienen mecanismos inmunomediados y, más específicamente, mecanismos autoinmunes, lo que significa que el organismo genera una respuesta inmunológica contra constituyentes propios por pérdida de tolerancia.

También se abordan enfermedades inmunomediadas, de base inmunológica, es decir, derivadas de una activación anómala o excesiva del sistema inmune. Dentro de las enfermedades autoinmunes, las hay de muchos tipos y, generalmente, en un SEA se abordan aquellas que tienen una afectación multisistémica, es decir, de múltiples órganos. Hay enfermedades que afectan a un solo órgano y las suelen llevar especialistas concretos, por ejemplo, las encefalitis inmunomediadas, que las suelen ver los neurólogos o las enfermedades autoinmunes endocrinas que las suelen controlar los endocrinólogos.

¿En qué tipo de investigaciones habéis estado trabajando desde el IDIBAPS?

MC: Desde hace años nos dedicamos a las vasculitis sistémicas, que son enfermedades que inflaman los vasos sanguíneos. Engloban enfermedades muy diversas que tienen en común la inflamación de los vasos, pero son muy heterogéneas.

Dentro de las vasculitis sistémicas, la más frecuente en nuestro entorno es la arteritis de células gigantes. Sobre esta enfermedad, hemos desarrollado tanto proyectos de investigación clínica como de investigación transnacional. Otras vasculitis muy interesantes son las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo), donde también tenemos una amplia trayectoria y hemos contribuido a la innovación terapéutica participando en ensayos clínicos. Actualmente, estamos desarrollando proyectos

de investigación en busca de biomarcadores y también desarrollando modelos funcionales que nos ayuden a entender mejor estas enfermedades.

Respecto a la Vasculitis ANCA, ¿en qué situación se encuentra la investigación actual? ¿De qué trata el nuevo modelo funcional que habéis desarrollado?

MC: En estos momentos, a nivel general, existen varios puntos de interés. Uno de ellos, que ha dado lugar recientemente a varias publicaciones, es intentar desarrollar unos criterios de clasificación que nos permitan diferenciar unos tipos de vasculitis ANCA de otras, porque hay tres grandes fenotipos dentro de estas enfermedades: la granulomatosis con poliangitis, la poliangiitis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis. Se ha tardado 12 años en desarrollar criterios clasificatorios en un proceso multicéntrico, basado en datos de pacientes aportados por muchos investigadores.

Otro tema de interés ha sido encontrar causas genéticas para estas enfermedades. Se han hecho estudios de genotipado masivo que también han iluminado nuestro concepto sobre estas enfermedades

También ha habido innovación terapéutica en los últimos 10-12 años. Antes, el tratamiento solamente se basaba en corticoides e inmunodepresores o fármacos citotóxicos, y en los últimos años, la depleción de células B ha sido un gran avance terapéutico. También ha habido otro avance terapéutico con avacopan, un fármaco que realmente ha dado muy buenos resultados en un ensayo clínico fase III reciente y que ha motivado la aprobación por las agencias reguladoras. Todavía no hay mucha experiencia general en este fármaco fuera de los ensayos clínicos, pero esperamos que esto haya sido un avance considerable en el tratamiento de estas enfermedades.

En el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis también se ha producido un gran avance, ya que con los fármacos anti interleuquina 5(Il-5) que están en expansión porque se considera una citoquina muy importante en la patogénesis de algunos aspectos de la enfermedad. También se han producido ensayos clínicos de fase III y se ha aprobado el tratamiento mepolizumab (anti-IL-5). Es decir, la innovación terapéutica es un tema de interés amplio en estas enfermedades.

Otro tema de interés también ha sido encontrar causas genéticas para estas enfermedades. Se han hecho estudios de genotipado masivo que también han iluminado nuestro concepto sobre estas enfermedades. Además, se está trabajando mucho en biomarcadores y en criterios de remisión y de respuesta a nivel multicéntrico, para que los ensayos clínicos sean más precisos e informativos. En las vasculitis asociadas a ANCA, particularmente la poliangiitis microscópica, existe un modelo de ratón desarrollado en la Universidad de Chapel Hill, donde precisamente se testó el avacopan y se demostró su eficacia en reducir las manifestaciones relacionadas con la vasculitis y, muy concretamente la afectación renal.

En nuestro laboratorio, el doctor Marco Alba ha estado intentando desarrollar un modelo de inflamación pulmonar mediada por ANCA. No podríamos decir que sea un modelo ni de granulomatosis con poliangiitis ni de poliangiitis microscópica, pero sí es un modelo funcional de inflamación mediada por ANCA. Consiste en exponer tejido pulmonar humano que obtenemos de donantes de cirugía torácica a neutrófilos y células mononucleares de otro donante. Esto, por sí solo, aunque sea una reacción alogénica no es suficiente para desarrollar inflamación relevante, pero cuando añadimos los ANCA, esta inflamación se amplifica mucho. Pensamos que puede ser un modelo para explorar algunos aspectos concretos de esta enfermedad, aunque todavía no está consolidado y seguimos trabajando en él.

Hemos leído sobre una nueva figura en los centros de investigación. ¿A qué se refiere con promover la figura de "*clinician-scientist*" en estos centros?

MC: Es un tema muy interesante en el cual tengo una experiencia personal muy importante. El *clinician-scientist* es una figura de un médico interesado por los mecanismos básicos de las enfermedades, por lo que se trataría de un médico que tiene formación en medicina y, en el caso de las enfermedades autoinmunes, formación en inmunología y también en biología vascular en el caso concreto de las vasculitis.

Esta figura existe desde hace años, pero en los últimos años se ha visto en peligro de extinción, debido al incremento en la demanda asistencial. En nuestro país faltan

médicos y están muy sobrecargados de trabajo asistencial. Además, debido a una explosión burocrática, cualquier tipo de actividad se ha complicado y requiere de muchísimos procedimientos, a veces absurdos. El tema regulador también adquiere en nuestro país una exigencia que, comparado con otros países más desarrollados, conlleva un gran trabajo de papeleo que llega a ser disuasorio. Y esto precisamente pone a esta figura en peligro de extinción. Además, considero que la motivación del profesional en cuanto a los mecanismos biológicos de las enfermedades ha disminuido por razones sociodemográficas porque la gente actualmente valora mucho su tiempo personal y de ocio, y como es una profesión muy exigente, pocas personas se interesan en seguir la figura de un *clinician-scientist* que requiere mucha formación y dedicación. Además, el *clinician scientist* tiene que aceptar que quizás no será tan eficiente como un médico completamente asistencial resolviendo problemas clínicos generales y que tampoco tendrá el nivel tecnológico de un investigador básico. Por tanto, requiere una dosis de humildad, de saber que no eres tan fuerte en algunos aspectos como otros, pero al mismo tiempo puedes entender a básicos y a clínicos y establecer estos puentes que son tan importantes para que la investigación básica esté enfocada hacia resolver problemas clínicos.

El clinician-scientist es una figura muy interesante, pero en peligro de extinción, que se dedica en parte a la clínica y en parte a la investigación. Para su promoción, se necesita un sistema específico de promoción profesional

Yo estoy en el final de mi carrera profesional y he encontrado esta trayectoria muy dura y exigente, aunque al mismo tiempo altamente satisfactoria. No me arrepiento nada de haberla hecho. Yo tenía una motivación natural e intrínseca por la investigación, por los mecanismos básicos de las enfermedades. Creo que es una figura que hay que promover. A nivel de nuestro hospital, se han establecido estos *tracks* y existe un programa competitivo y evaluable. Es decir, la persona que entra en este *track* tiene el 50% de dedicación clínica y el 50% de dedicación a investigación. Se intenta que la parte asistencial esté muy relacionada con su tema de investigación. Al *clinician-scientist* le paga la mitad el hospital y la otra mitad el centro de investigación. La persona que haga este *track* tiene el mismo reconocimiento, el mismo sistema de promoción profesional que un especialista de 40 horas, pero su posición es evaluada cada cinco años, es decir, que es más exigente porque tiene menos carga asistencial, pero tiene la responsabilidad de ser más productiva científicamente, de conseguir fondos, de conseguir becas y de publicar resultados que realmente supongan un avance en la investigación. Quien quiera y sea productivo puede perpetuarla toda la vida e incluso, en fases más avanzadas, pasar a una posición como la que yo tengo actualmente, que es 80% investigación y 20% clínica.

EU4Health allanará el camino hacia una Unión Europea de la Salud invirtiendo en prioridades sanitarias urgentes y una de ellas son las enfermedades raras. ¿Alguno de los proyectos en los que trabaja ha sido financiado por fondos europeos? ¿Cómo espera que sea la evolución en el futuro?

MC: Considero que es una iniciativa muy importante porque en los últimos años hemos visto un incremento en el interés por las enfermedades raras, pero durante mucho tiempo eran enfermedades huérfanas porque no existía un interés específico por ellas. Es importante que las agencias tengan interés en estas enfermedades.

En cuanto a proyectos europeos, mi grupo es muy pequeño y hemos colaborado en algunos proyectos europeos que no llegaron a financiarse, pero nosotros no los hemos coordinado. También hay que remarcar que, hasta hace relativamente poco, para poder participar en un proyecto europeo y recibir financiación para una enfermedad minoritaria, debías formar parte de la red de enfermedades raras y nunca hemos sido admitidos en esta red, más enfocada a enfermedades genéticas metabólicas o neurológicas. Esto afortunadamente ha cambiado en la actualidad y no es necesario ser miembro de la red de enfermedades raras.

Lo que sí hemos conseguido de momento es participar en una *Innovative Training Network*, financiado por Marie Curie Actions de la UE, que es una red de training para formar doctores que obliga a una movilidad dentro de Europa y que llevan también un pan bajo el brazo para financiar su investigación. Esto quizás sea el primer paso para poder optar a otros proyectos europeos. La verdad es que estamos todos muy ocupados y ha sido principalmente la falta de tiempo lo que no nos ha permitido optar a este tipo de proyectos, pues es algo que debería entrar en nuestro horizonte.



JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS

Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). Coordinador del grupo de Terapias Avanzadas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

EL GRAN DESAFÍO DE LA TERAPIA GÉNICA EN PLENO CAMBIO DISRUPTIVO: INNOVACIÓN Y SOSTENIBILIDAD FINANCIERA

La terapia génica es una de las más esperanzadoras novedades terapéuticas de los últimos años. ¿Puede contarnos cómo ha evolucionado en el ámbito de las enfermedades raras?

JL: Hemos tenido la gran suerte de estar viviendo una era disruptiva en el mundo de las enfermedades raras, no solo en los avances en el conocimiento y diagnóstico, sino también en el campo de la terapéutica. En los últimos años se han ido incorporando terapias avanzadas que incluyen la terapia celular, la terapia génica y la terapia tisular. Hemos visto las primeras aproximaciones para el tratamiento de enfermedades raras, como la atrofia muscular espinal, y estamos viendo grandes aproximaciones en este campo de la terapéutica.

A día de hoy, si uno revisa el programa PRIME de la Agencia Europea del Medicamento (la EMA) verá que, de 34 medicamentos huérfanos y no oncológicos, 19 son terapias avanzadas, 8 son productos biológicos y 7 son sustancias químicas. Es decir, más de la mitad de lo que ya está en el programa PRIME de la EMA son terapias avanzadas. Estamos, por tanto, viviendo este cambio disruptivo no solo en el campo de la terapéutica, sino también en los modelos asistenciales.

¿En qué consiste y cuál es el propósito del grupo de Terapias Avanzadas de la SEFH?

JL: La llegada de las primeras terapias avanzadas que fueron autorizadas y comercializadas en España con precio y financiación pública, las CAR-T, supuso para los servicios de farmacia un gran desafío y un reto para adaptarse en su modelo asistencial a una forma diferente, tanto en el almacenamiento y conservación, como también en la participación en los equipos multidisciplinares.

La propia Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) elaboró un documento que incluía los diferentes subprocesos de la actividad del farmacéutico (la recepción, el almacenamiento, la custodia, la dispensación, el seguimiento tanto clínico como de farmacovigilancia, etc.) para empezar a vislumbrar las líneas de actuación de los servicios de farmacia. Fue un

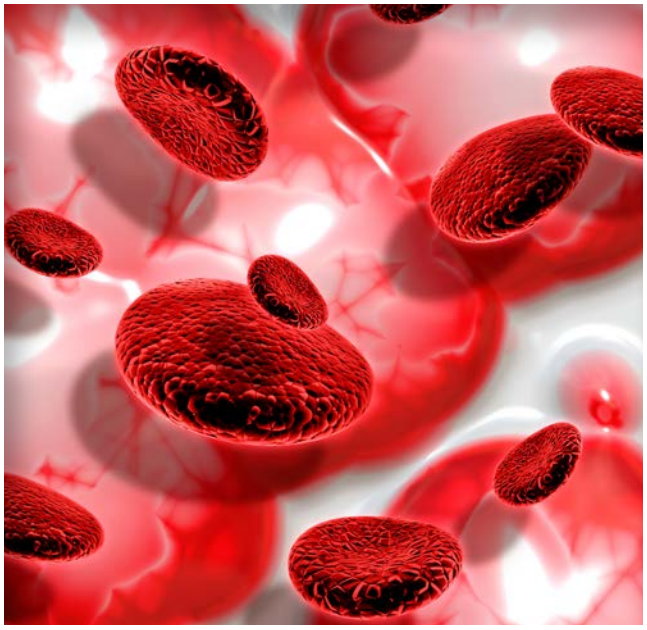
primer paso muy importante, pero nos dimos cuenta de que había importantes carencias de información y de conocimiento, y había elementos de asimetría entre el conocimiento de los diferentes servicios de farmacia y los farmacéuticos de hospital. El primer objetivo fue crear este grupo de terapias avanzadas, que ha tenido una respuesta muy favorable por parte de los socios en la solicitud de incorporación al grupo coordinador y también hemos incluido muchos farmacéuticos que tienen interés en el desarrollo de estas terapias avanzadas.

En realidad, podemos hablar de tres patas. La primera pata, la del conocimiento asistencial: cómo vamos desde el punto de vista de los servicios de farmacia a incorporar esta tecnología disruptiva, qué cambios se van a producir en nuestros modelos asistenciales, en los modelos de organización de los servicios y cómo nuestro conocimiento, en un área tan novedosa como es el campo de las terapias avanzadas, nos va a obligar a incorporar nuevas competencias en todos los ámbitos (almacenamiento, preparación, seguimiento biológico y seguimiento clínico). La segunda pata es la necesidad de realizar cursos de formación específicos que nos puedan ayudar a incrementar los conocimientos y habilidades del farmacéutico. Y la tercera pata es la de la investigación, ya que estamos viendo la posibilidad de una producción de terapias avanzadas académicas que forma parte de la cultura de los servicios de farmacia de fabricación de formulación magistral.

Por lo tanto, nos encontramos en un momento en el que el farmacéutico tiene que incorporar, hacer valer sus funciones y articular todas estas actividades a través de un grupo que pueda, mediante inteligencia colaborativa, desarrollar las acciones que permitan obtener los mejores beneficios en los pacientes.

En el ámbito de las EERR, y en concreto de la hemofilia, ya se ha autorizado por la CE la terapia génica para hemofilia A, y se acaba de emitir la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) el pasado 15 de diciembre para la terapia génica en Hemofilia B. ¿Qué elementos diferenciales considera que serán determinantes dentro del proceso de evaluación de esta terapia a nivel nacional? ¿Qué papel juegan dentro del proceso de evaluación, aspectos como la perspectiva del paciente o la perspectiva social?

JL: Para la hemofilia B y la hemofilia A tenemos tratamientos plasmáticos, biológicos, tratamientos sustitutivos de terapia, tanto de vida media normal como vida



media extendida y, por lo tanto, eso significa que hay una posibilidad terapéutica. No obstante, la posibilidad de un tratamiento en una sola dosis que permita al menos la curación funcional de la hemofilia es un hecho sin precedentes y, por consiguiente, estamos abriendo la posibilidad a una nueva forma de enfocar esta enfermedad. Es necesario un cambio de modelo asistencial que trate dónde se va a producir esta administración de terapia génica y, también desde el punto de vista de los servicios de farmacia, cómo va a incorporarse a este proceso multidisciplinar.

Los procesos habituales de evaluación, exceptuando estos últimos fármacos de terapia génica, se rigen con parámetros que tienen que ver con los criterios de evaluación clásicos de la eficacia, seguridad, coste y conveniencia, y tienen que redimensionarse. Hablamos de una única dosis de curación funcional y, por lo tanto, todos los elementos de incertidumbre que puede haber a lo largo de ese proceso de seguimiento del paciente requieren incorporar elementos de evaluación, pero también la reducción de costes asistenciales asociados al proceso de la hemofilia, es decir, la posibilidad de una curación que implique la no utilización de otros recursos.

Ahora estamos redefiniendo este proceso de evaluación. No es únicamente un proceso de evaluación que incorpora los criterios de coste-efectividad y de impacto presupuestario, sino que también se necesita considerar, como así lo establece la Ley de Garantías, la gravedad de la enfermedad, el grado de innovación,

el desarrollo en grupos específicos, etc. Por ese motivo, se plantean escenarios de evaluación más participativa, deliberativa y que incorporen múltiples criterios. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo OrPhar-SEFH han apostado claramente por los modelos de decisión multicriterio.

Tanto la perspectiva del paciente como la perspectiva social son los elementos clave que han estado demasiadas veces huérfanos en los modelos de evaluación. Las preferencias del paciente tienen que formar parte de los juicios de evaluación y, aunque esto está cambiando sustancialmente, todavía no se están incorporando en los modelos de decisión con una metodología explícita y transparente. Este es uno de los grandes retos que tiene el sistema, tanto en el reporte de los resultados evidenciados por el propio paciente como en las preferencias del mismo.

De cara al futuro, en un proceso quizá más democrático, en los análisis de decisión y en la evaluación esta perspectiva será clave. También es clave la perspectiva social, a la que hay que incorporar los diferentes elementos que no están incluidos en los modelos fármaco-económicos tradicionales, ya sea porque la perspectiva no se incluyó o por la dificultad de la recogida de datos. En estos momentos, estas dos perspectivas son clave en este contexto de las terapias avanzadas y, más concretamente, de la terapia génica.

Todos los agentes, incluida la industria farmacéutica, tenemos que adaptarnos a un modelo disruptivo que va a cambiar el paradigma de la evaluación y la financiación de medicamentos, buscando soluciones colaborativas en un marco social de compromiso con todos los agentes

¿Qué elementos considera clave para la financiación y reembolso de la terapia génica en hemofilia? ¿Cómo pueden los sistemas sanitarios incorporar este tipo de innovaciones?

JL: A lo largo del tiempo, los sistemas sanitarios han estado tensionados respecto a la incorporación de la innovación y al equilibrio con la sostenibilidad financiera. Yo llevo más de 30 años trabajando en este ámbito y el desafío siempre ha sido saber cómo incorporar la innovación, garantizando esta sostenibilidad financiera. La propia administración ha encontrado los mecanismos a través de reales decretos de descuento, precios de referencia, incorporación de genéricos y la incorporación de biosimilares que han generado bolsas de recursos para la inversión e incorporación en la innovación.

Ahora estamos viviendo un cambio de paradigma en el modelo de la incorporación de esta innovación tan disruptiva que afecta a muy pocos pacientes con unos precios muy elevados. Este es el gran desafío, ya que el sistema se ha vuelto mucho más flexible en los procedimientos de incorporación de esta innovación, incorporando elementos para la reducción de la incertidumbre desde el punto de vista del conocimiento y de la información, pero también de la incertidumbre económica en el número de pacientes que pueden incorporarse a esta tecnología.

Hemos visto elementos de reflexión que no solo tienen que ver con el pago por resultado, sino un pago diferido en el tiempo y techos de gasto. Es decir, el sistema está buscando todos los cauces y todos los mecanismos que tiene para incorporar la innovación. Es verdad que estamos en uno de los grandes momentos históricos en la incorporación de esta innovación, y yo creo que es una obligación y un reto para los sistemas y para los organismos públicos incorporar esta innovación. A mí no me cabe duda de que esto se va a hacer porque hay un objetivo claro, que es el beneficio del paciente. Todos los que trabajamos en esto, hacemos un especial hincapié en que esta innovación llegue a todos los pacientes de la mejor forma y más rápida posible. Cada vez va a haber más modelos flexibles y modulares que se gestionan a lo largo del tiempo y que nos permiten balancear esta innovación con este riesgo financiero.

¿Están preparados los sistemas de salud regionales para afrontar los retos de acceso de estas terapias? ¿Qué aspectos habría que mejorar, si es que hay alguno?

JL: Tenemos una prueba evidente que es la incorporación de las dos moléculas para el tratamiento de las CAR-T, las terapias avanzadas que se incorporaron hace más de tres años. Esto significa que el sistema estaba preparado para incorporar un sistema de acreditación de centros, de homologación de las

instalaciones y de los recursos asistenciales por parte de los laboratorios, con el fin de garantizar esta trazabilidad y calidad en todo el proceso. El sistema ha mostrado su solvencia y solidez y, por lo tanto, no va a haber problemas para incorporar este tipo de terapia. Es cierto que todavía hay áreas en España donde esta incorporación es más difícil porque el desarrollo tecnológico o el desarrollo del campo de la especialización en enfermedades raras está muy concentrado en pocos hospitales y en pocas áreas, y eso no debe ser un elemento que impida la equidad en el acceso. Hay un compromiso por parte de todos y es que más allá del centro que se ha elegido para la administración de las diferentes terapias avanzadas, la existencia o no de un centro en tu comunidad o en tu población, no evite la equidad en el acceso.

¿En qué medida cree que los nuevos fondos europeos previstos para los próximos años podrían ayudar a la investigación o al acceso en EERR?

JL: Hay muchos campos en estos momentos que están en el foco político de la Unión Europea, que ya hizo un esfuerzo en el año 99 en cuanto a la reglamentación del desarrollo de medicamentos huérfanos para poder dotar de herramientas farmacológicas a los pacientes con enfermedades raras. Se ha avanzado muchísimo en este ámbito, con diferentes desarrollos normativos y con ayudas y colaboraciones tanto en el campo de la investigación como en el campo del desarrollo de fármacos.

Existe un compromiso político-social para no dejar a estos pacientes fuera de los tratamientos y, por lo tanto, va a haber un apoyo en el desarrollo de las terapias avanzadas. Estamos en un momento en el que se está articulando y vertebrando esta red de conocimiento para la preparación, producción e investigación a través de redes europeas y españolas. Considero que estamos en un momento especialmente bueno porque se está construyendo un modelo de futuro. Estos fondos europeos van a ayudar a la armonización y al desarrollo en los diferentes campos en la Unión Europea.

¿Qué líneas de avance cree deberían producirse en el futuro en torno a la financiación de los medicamentos huérfanos?

JL: Tenemos que cambiar el paradigma y tener claro que el objetivo principal es garantizar la eficacia y la seguridad de la calidad de los tratamientos en los pacientes. Existe una garantía por parte de las agencias, como la EMA, y tenemos que incorporar esa posibilidad terapéutica lo antes posible. Los modelos de financiación que van parejos al modelo de evaluación están sufriendo retrasos porque se produce una post evaluación.

La incorporación de esta tecnología tiene que ser lo antes posible. Es necesario hacer una evaluación continua y dinámica que lleve parejo, en función del valor, el precio. Eso es un elemento clave para que esto no se convierta en un déficit.

Bajo mi punto de vista, todos los agentes, incluida la industria farmacéutica, tenemos que adaptarnos a un modelo disruptivo que va a cambiar el paradigma de la evaluación y la financiación de medicamentos, buscando soluciones colaborativas en un marco social de compromiso con todos los agentes (administración, pacientes e industria). Hay modelos de la Unión Europea que se pueden proponer en estos momentos, modelos de financiación centralizados asociados a la evaluación, como también un fondo de cohesión en nuestro país que pudiera ser un mecanismo para el acceso a los tratamientos, con independencia de la comunidad autónoma o del hospital de origen del paciente.

Estos fondos europeos van a ayudar a la armonización y al desarrollo en los diferentes campos en la Unión Europea

Esto es un cambio no solo de posibilidades terapéuticas, sino también del modelo asistencial, donde todos tenemos que replantearnos si lo que hemos vivido y lo que hemos evaluado y financiado con los modelos y las métricas que teníamos son adaptables a esta posibilidad terapéutica o realmente hay que hacer una reingeniería de todo el modelo. Esto es disruptivo y necesitamos también cambios disruptivos. Hablamos de muy pocos pacientes concentrados en un área y necesitamos un fondo centralizado que pueda hacerse cargo de este desarrollo de las terapias avanzadas que dé cobertura a este modelo de red a través de los CSUR y de unidades de referencia que tengan una financiación específica para que la aplicación de estas terapias no sea gravosa ni para la comunidad autónoma ni para el hospital que asume la actividad asistencial.



LA ESTRATEGIA DE VALL D'HEBRON, HOSPITAL LÍDER EN ENFERMEDADES MINORITARIAS

GEMA ARICETA IRAIOLA

Jefa del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

¿Considera, según su experiencia, que existen diferencias entre una EERR y ultrahuérfana? ¿Cómo funciona el proceso asistencial desde la llegada de un paciente al hospital hasta la detección de una EERR?

GA: Sí, existen diferencias. Cuando hablamos de enfermedades minoritarias, nos referimos a aquellas que afectan a una persona de cada 10.000, mientras que las enfermedades ultrahuérfanas son enfermedades aún menos frecuentes, incluso con una incidencia inferior a una persona por millón.

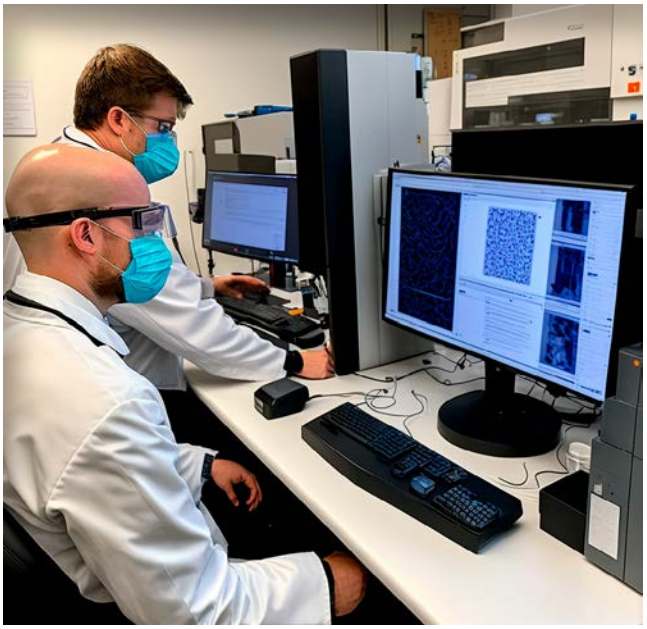
La mayor diferencia es que, cuanto menos prevalente sea la enfermedad, las posibilidades de que un paciente afecto contacte con un profesional que conozca su patología y que tenga experiencia, son menores. Los pacientes con enfermedades ultrahuérfanas van a necesitar unos modelos de atención sanitaria que difieren de los habituales para la enfermedad común e incluso pueden variar respecto a los de una enfermedad minoritaria, ya que la enfermedad ultrarara implica menos disponibilidad de expertos, menos experiencia y más carencia de tratamientos. Los pacientes con enfermedades huérfanas y ultrahuérfanas van a precisar de centros expertos de referencia, y de fármacos específicos.

El hospital Vall d'Hebron es uno de los hospitales líderes de Europa en EERR. ¿Cuál es la estrategia que sigue? ¿Cómo se comparten recursos y conocimientos con otros hospitales?

GA: Nuestro centro hospitalario atiende a pacientes con muchas enfermedades minoritarias en distintas especialidades y, de hecho, estamos acreditados tanto a nivel autonómico, estatal y europeo como centro de referencia en patologías minoritarias. Los pacientes con enfermedades huérfanas o ultrahuérfanas con frecuencia necesitan un diagnóstico y terapias que van a estar disponibles solo en los centros grandes. Frecuentemente son enfermedades de causa genética que implican a distintos especialistas y que necesitan muchos recursos tecnológicos y terapéuticos que suelen estar en los centros terciarios de referencia. Nosotros tenemos la suerte de poder recibir pacientes referidos de otras zonas del país, lo cual nos ha

permitido tener un número crítico de pacientes y nos ayuda a ganar experiencia para reconocer las enfermedades y los diagnósticos, focalizando los tratamientos de una manera más multidisciplinar.

Aparte del número de pacientes y del tipo de población que asistimos, somos un hospital público y cualquier ciudadano que tenga una enfermedad huérfana puede consultar si estamos acreditados para tratar esa patología porque lo cubre el Sistema Nacional de Salud, lo cual nos ha permitido tener una reputación entre los profesionales y los propios pacientes.



Nosotros funcionamos en red y compartimos estos pacientes con centros más cercanos a sus domicilios. Esto lo hacemos de diferentes maneras, por ejemplo, tenemos sesiones clínicas compartidas, que gracias a la historia informatizada podemos compartir la información con los pacientes y con otros centros. También tenemos un contacto constante vía e-mail, por teléfono, a través de cursos que realizamos, de las propias sociedades científicas o grupos de trabajo, etc.

El hospital está muy interesado en todas las enfermedades minoritarias y somos reconocidos como centro experto en muchas de ellas. Para ello, distribuimos los recursos que necesitan estos pacientes. Se trata de un modo de trabajar diferente, basado en el equipo multidisciplinar, que permite que tengamos más experiencia, no solo la experiencia de un profesional, sino de un grupo de profesionales expertos en la patología. El hospital lucha por promover este modo de funcionamiento en red con otros profesionales para facilitar el acceso del paciente.

Otras estrategias son la incorporación de los grupos de pacientes al modelo de atención sanitario, no solo a nivel individual, sino en colaboración con los servicios con los que trabajamos. Muchos de estos pacientes con enfermedades ultrararas están asociados a grupos de pacientes, y participan en distintas actividades con los servicios implicados.

¿Qué necesidades terapéuticas especiales tienen los niños con enfermedades minoritarias y ultrahuérfanas? ¿Contáis con alguna alternativa como, por ejemplo, la atención a problemas de movilidad?

GA: Cada paciente va a tener planes distintos dependiendo de sus necesidades. Por ejemplo, tenemos fisioterapeutas en la planta de hospitalización para algunos pacientes muy complejos, con trasplantes de órganos sólidos o con cáncer pulmonar que van a necesitar fisioterapia. En el área de nefrología, hemos recibido a pacientes con raquitismo, enfermedades extremadamente severas que requieren un trabajo en equipo y disponer de un especialista, a veces un endocrino, un especialista en metabolismo mineral, rehabilitación del cuerpo, fisioterapia, nutrición, psicología, etc. La enfermería es un papel muy importante y, por ese motivo, en el hospital hay enfermeras referentes que nos permiten responder a las necesidades especiales de estos pacientes.

Yo me dedico a la nefrología pediátrica. Por lo tanto, tenemos algunos pacientes con movilidad reducida, pero son pacientes que necesitan rehabilitación, traumatología y ortopedia infantil. Lo que caracteriza a todas estas terapias es que son personalizadas, es decir, dependen de lo que el paciente necesite y hay una serie de recursos que están en la propia comunidad, por eso es tan importante la relación con el pediatra y el médico de familia, para intentar aprovechar los recursos que haya *in situ* de otras terapias.

Hay muchas facetas de la atención a la enfermedad que intentamos mejorar día a día, pero el enfoque es una medicina más multidisciplinar y ajustada a las necesidades de los pacientes, incorporando al paciente y a su familia. Como equipo asistencial multidisciplinar, también participa el trabajo social porque muchos de estos pacientes llevan asociada una discapacidad y hay muchos profesionales implicados.

En relación con la Fibrodisplasia Osificante Progresiva (FOP), ¿cómo es el proceso de diagnóstico de los pacientes pediátricos en su hospital? ¿Cuál es la necesidad no cubierta para este tipo de pacientes desde el punto de vista de proceso asistencial en cuánto al diagnóstico?

GA: Los pacientes llegan al hospital por distintas vías. A veces pueden llegar porque consultan de manera espontánea las urgencias o porque tienen una recurrencia y se observa que tienen patologías de base. Otras veces son pacientes referidos de otros hospitales con una aproximación diagnóstica.

Con estas enfermedades ultrararas, como es la FOP, un paciente puede llegar por distintas vías, por la vía de traumatología pediátrica, por el endocrino, por genética, neurología o fisioterapia. Muchas veces ocurre que todos estos profesionales tan diversos reciben pacientes con una enfermedad ultrarara que nunca han visto. A veces, un paciente llega a la consulta por un problema que parece concreto y que luego es mucho mayor. Nosotros combinamos esos esfuerzos para conseguir trabajarlo entre todos.

Todos los pacientes con fármacos complejos están revisados por comités de expertos en los que participamos no solo profesionales de las Consejerías de Salud, sino también profesionales clínicos

Respecto a las necesidades no cubiertas, muchas veces los pacientes van dando vueltas y les cuesta llegar a un experto porque no saben dónde está el centro experto e incluso a los profesionales les cuesta conocer la patología que padecen. Son pacientes que requieren mucha atención y necesitan también coordinar muchos esfuerzos para no pasarse el día viniendo continuamente al hospital. Con frecuencia tienen alguna discapacidad asociada sin ningún tratamiento específico. Estas enfermedades aparecen con frecuencia en la edad pediátrica y esto hace que no sea sencillo porque, aparte del diagnóstico, es un impacto familiar en todo el entorno del niño. Este entorno se resiente porque el tener un paciente enfermo empobrece. Nosotros estamos dentro de la red europea de enfermedades raras, en nuestro caso, enfermedad renal rara, que se ha creado como iniciativa para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades minoritarias.

El mayor problema de estas patologías es conseguir la detección precoz, que el paciente llegue de forma temprana al centro experto y, en el caso de que tenga tratamiento, el acceso al mismo lo antes posible. Algunos de estos tratamientos existen y otros tienen el acceso más difícil porque no está aprobado en el país. Hay que ver qué posibilidades hay en cada caso.

¿Considera que es suficiente la dotación actual de ayudas para las EERR?

GA: No hay muchos recursos y ayudas. De hecho, una de las iniciativas que tenemos y consideramos importante es hacer registros porque no sabemos a nivel nacional ni europeo cuántos pacientes atendemos y necesitamos reunir un número suficiente de pacientes para conocer la historia.

Estos registros, que nos llevan muchísimo tiempo, no tienen ni una dotación económica ni de recursos y la mayoría de los profesionales estamos comprometidos en ello. Nos encontramos en un camino de reconocimiento, de ajustar el diagnóstico y de disminuir las diferencias entre un sitio y otro. Yo creo que se necesita un gran trabajo como, por ejemplo, hacer un mapa con la ubicación de los centros expertos y asegurarnos de que el paciente llega a estos centros. Hay una percepción inadecuada de que cuando se derivan pacientes, es una acción que minimiza la importancia del hospital o médico emisor y, por ello, hay que delimitar mucho más dónde están los centros expertos para conseguir que el paciente vaya al mejor sitio, para garantizar que reciba la menor atención y tratamiento. No es correcto que se estén llevando pacientes a centros que no cuentan con el conocimiento ni los recursos adecuados. No obstante, estratificar la atención en centros de referencia debe ir asociado a un buen funcionamiento en red de los equipos profesionales que participan en el cuidado de un paciente, en los distintos niveles asistenciales.

¿Cómo considera que se podría acelerar el acceso a los medicamentos huérfanos y ultrahuérfanos en beneficio de los pacientes?

GA: Es un tema difícil de explicar en pocas palabras. Las medicaciones huérfanas son muy costosas y, por lo tanto, es importante que haya ensayos clínicos correctos y una demostración del beneficio de esta enfermedad. Sería importante reducir los tiempos de

un fármaco desde que está disponible hasta que llega al paciente.

Otro tema fundamental es que todos los recursos para las enfermedades ultrararas tengan un presupuesto diferente al de la atención sanitaria actual y que estén ligados al paciente, no al centro. Por ejemplo, un hospital como el nuestro, con muchos pacientes con enfermedades minoritarias, está penalizado porque el gasto farmacéutico que conllevan estos pacientes es muy elevado. Además, no todos los fármacos están financiados. De hecho, en España lo están aproximadamente algo menos de la mitad de los aprobados por la Unión Europea.

Es importante tener unos procesos rigurosos de comprobación del beneficio del fármaco y dar más facilidades a los pacientes para acceder a los ensayos clínicos. Una vez que se demuestra el beneficio, tendría que haber una regulación de acceso en la que se prime el beneficio del paciente y, para aquellos fármacos que se ha demostrado que aportan poco valor, analizar si se siguen financiando o no. Por otro lado, estos pacientes que tienen enfermedades complejas y sistémicas, cuanto mejor controlados estén, menos gasto generarán. Cuando hablamos de costes, estamos hablando de tiempos limitados, de incentivos para conseguir que estas enfermedades tengan tratamiento. El conocimiento de una enfermedad huérfana permite mejorar mucho el conocimiento científico de otras enfermedades que no son minoritarias, lo que resulta beneficioso para los científicos.

Es importante tener unos procesos rigurosos de comprobación del beneficio del fármaco y dar más facilidades a los pacientes para acceder a los ensayos clínicos

Cada vez existen más equipos de expertos que supervisan que todo esté correctamente estudiado, que el proceso de administración sea adecuado y que el paciente se beneficie. Por eso es tan importante que las medicaciones complejas las prescriban grupos de profesionales que conozcan la enfermedad. Es fundamental eliminar la visión peyorativa de que la enfermedad minoritaria va siempre asociada a un gasto económico elevado. Es necesario que seamos ágiles en la reevaluación porque en estas enfermedades a veces hay cambios radicales de conocimiento y, sin embargo, los fármacos puede que se evaluaran años antes y es difícil actualizar los criterios de aprobación. A la autoridad sanitaria le corresponde mejorar el acceso y la equidad entre los pacientes, ser honestos y evitar que este gasto farmacéutico recaiga sobre una institución concreta, siendo más bien un gasto asociado a la atención de ese paciente.

Por otro lado, también hay que hacer un esfuerzo por parte de las compañías farmacéuticas a la hora de poner precio a un fármaco y considerar el esfuerzo que conlleva en cuanto a innovación e investigación.

Las EERR cuentan con evidentes restricciones en recogida de datos para su evaluación ¿Cree que un programa de acceso temprano a nivel estatal, tal y como hacen otros países europeos, sería una de las posibles vías que solventaría esta problemática?

GA: En los países europeos hay diferencias basadas en sus sistemas de salud. No es lo mismo un sistema nacional de salud como el nuestro, con una atención universal donde todos estos fármacos los paga el Estado, que otros países, donde la administración sanitaria se basa en medicina privada o en mutuas. En países similares a los nuestros existen centros de referencia, que son los que tienen la facultad de tomar la decisión de prescribir estos fármacos.

Algunos países de nuestro entorno, como el Reino Unido o Francia, poseen una estructura más establecida que funciona mejor, con una referencia mucho más estandarizada que nuestro país. Debemos tener unos programas de acceso temprano más similares a los de estos países, que sean más ágiles para incorporar la información. Por ejemplo, en Cataluña y en muchas otras comunidades, todos los pacientes con fármacos complejos están revisados por comités de expertos en los que participamos no solo profesionales de las Consejerías de Salud, sino también profesionales clínicos. En estos comités se protocoliza el estudio y se garantiza que el paciente esté bien evaluado. En Cataluña, hay fármacos que solo pueden estar indicados por los centros expertos y está normalizado que los pacientes tengan que acudir al menos una vez al año. Hay que tener contacto con pacientes para que estén controlados y mantener el tratamiento. Cuanto menos prevalente sea la enfermedad, más se necesitan este tipo de iniciativas porque con ello conseguiremos mejorar la calidad de vida de los pacientes.



MI HIJO TIENE UNA ENFERMEDAD RARA: EL CASO DE UNA FAMILIA QUE LUCHA CON EL SÍNDROME DE *DRAVET*

ALICIA DE SANTOS

Madre de un niño diagnosticado con el Síndrome de Dravet

En términos generales, ¿en qué consiste el síndrome de Dravet? ¿A qué edad se lo diagnosticaron a su hijo?

AS: El síndrome de Dravet es una enfermedad de origen genético que consiste en una mutación en el Gen SCN1A. En el caso de nuestro hijo, fue una mutación de novo, es decir, ninguno de los dos padres tenemos la mutación, pero el niño sí. De hecho, tenemos otros dos niños que tampoco tienen esta mutación. El mayor de nuestros hijos es el que padece el síndrome y se le diagnosticó a los dos años.

En el momento en que fue diagnosticado, ¿qué fue lo primero que se les pasó por la cabeza?

AS: En el momento que se le diagnosticó el Síndrome de Dravet, antes conocido como epilepsia maligna de la infancia o algo similar, era algo que sonaba horrible. Por lo tanto, cuando te dicen el nombre te preguntas, ¿de qué me están hablando?

El niño era super gordito y sanote y, como todos los padres, nunca estamos preparados para que nos den una noticia de este estilo. Fue horrible ese momento porque con todo el acceso que tenemos a la información a través de internet, te metes en Google a buscar y piensas ¿qué tipo de enfermedad es esa?, ¿qué futuro le esperará a mi hijo? y ¿qué tipo de discapacidad va a tener? Con dos añitos todavía no lo ves y no te lo llegas a imaginar, por lo que fue terrible.

Yo me considero una persona fuerte de espíritu y de forma de ser, pero, aun así, lo primero que se me pasó por la cabeza era saber dónde estaba la torre más alta de Madrid porque necesitaba tirarme. Y no lo estoy exagerando. Un tiempo después ya recapacitas y piensas en el propio niño, en todo lo que tienes alrededor y empiezas a ver la vida de otra manera, que es de lo que se trata.

El médico que nos dio el diagnóstico, que era un genetista, me ayudó a dejar de verlo como algo catastrófico y a pensar en que poder ponerle nombre a la enfermedad que tenía mi hijo era lo mejor que me podía pasar. Cuando pones



nombre a las cosas, sabes contra qué luchas.

Entonces, el genetista que nos dio el diagnóstico positivo del test genético que le hicimos al niño nos dijo: "parece que es el peor día de tu vida, y, en cambio, es el mejor porque ya sabes qué es lo que tiene el niño y en base a eso se puede definir un tratamiento".

Esto que aprendí lo he usado para otras personas porque, además, también comienzas a saber todo lo que está contraindicado para no usarlo. Nuestro hijo probó un montón de medicamentos que estaban contraindicados antes de tener el diagnóstico.

¿Qué tipo de tratamiento requiere esta enfermedad? ¿Existen alternativas terapéuticas?

AS: Aunque la enfermedad es fármaco-resistente, existen tratamientos que se consideran los más adecuados para la enfermedad. Me refiero a tratamientos que ya están aprobados, que los tenemos en la farmacia y que los neurólogos que tenemos en este país pueden indicarte para ayudar al niño a mitigar lo que esta enfermedad ocasiona.

Esta enfermedad tiene dos caras. Por un lado, las crisis epilépticas con las que nuestros hijos tienen que convivir; y, por otro lado, la discapacidad y las limitaciones que ocasiona en los niños. Entonces, existen tratamientos que ya están en las farmacias y de los que podemos hacer uso para ayudar a mitigar el número de crisis y la evolución de los niños. También existen ensayos clínicos de los que nos estamos beneficiando muchas familias y que han nacido con el objetivo de mitigar estos efectos que comentaba. Por ejemplo, en el caso de nuestro hijo Raúl, está en dos ensayos clínicos derivados del Hospital La Paz al Hospital Ruber Internacional y le está yendo muy bien. No existe la cura, pero existen estos tratamientos que complementan.

También existen alternativas terapéuticas en el aspecto cognitivo y de independencia porque estos niños tienen necesidad de terapias en muchos aspectos. Por ejemplo, enseñarles a cómo lavarse los dientes, ducharse, atarse los cordones, etc. Cosas básicas que para ellos es un mundo. También hay terapias respecto a psicomotricidad y a la manera de moverse. Yo no diría alternativas terapéuticas como tal, porque no sustituyen el tratamiento médico de base, pero sí que existen terapias que ayudan a que la evolución vaya siendo mejor, lenta pero mejor.

¿Cuáles son los retos actuales para que los pacientes accedan a ellas?

AS: El reto está primero en conocerlo, en que te orienten bien sobre qué sería ideal para tu niño y qué terapias pudiera tener. Hay terapias que pueden estar subvencionadas públicamente bajo el concepto de atención temprana hasta los seis años, pero claro, el problema es que el niño a los seis años no se ha curado y, a partir de ahí, si quieres continuar con las terapias, tienes que pagarlas y buscar a los profesionales adecuados que lo sepan tratar, a las organizaciones adecuadas que sepan gestionar a los niños, entenderlos y orientarlos de manera adecuada.

Es un reto para los padres conseguir información sobre cuáles son las mejores terapias para tu niño y cómo acceder a ellas; saber si hay algún tipo de subvención o no; y cómo ponerlos en manos de los profesionales adecuados para que

Cuando te dan el diagnóstico, parece que es el peor día de tu vida y, en cambio, es el mejor, porque ya sabes qué es lo que tiene el niño y en base a eso se puede definir un tratamiento

le puedan sacar el máximo partido posible.

En estas ocasiones, los padres no son solo padres, sino también cuidadores y enfermeros. ¿Qué tipo de cuidados requiere su hijo? ¿Cómo se pueden combinar estos cuidados con su trabajo?

AS: Requieren mucha atención y son personas muy dependientes. Para que se tomen un vaso de leche, para que se coman una galleta, para que se aten las zapatillas, para que se duchen, para que se laven las manos, para que se laven los dientes… es una odisea. Son cosas muy básicas, pero que necesitan de una persona al lado para que puedan hacerlas. Por otro lado, respecto a las crisis epilépticas, se requiere un conocimiento y un tratamiento, por lo que los padres al final adquirimos mucha experiencia en esto. No te queda otra. Tienen tantas crisis que aprendes perfectamente a identificarlas por la expresión que tiene tu hijo en los ojos cuando está a punto de tener una y ya sabes cómo tratarla, puedes medir el tiempo y saber cómo va evolucionando con la edad porque lo que funcionaba con ellos a los dos años, puede dejar de funcionar cuando tienen ocho. Vas aprendiendo muchísimo del niño y de la enfermedad. Mi marido, mi familia y yo nos hemos sentido muchas veces como enfermeras, incluso hay veces que llegas a los hospitales y tienes que explicar de qué se trata la enfermedad porque es desconocida para los médicos.

Estos cuidados combinados con el trabajo requieren de una ayuda adicional. En nuestro caso, tenemos la suerte de tener a los abuelos, que nos han ayudado mucho. Los niños que sufren este síndrome también van al colegio y, muchos de ellos, hasta una determinada edad, están en educación ordinaria hasta que ya pueden pasar a educación especial. Eso no quita que te llamen del colegio y te digan que tu niño acaba de tener una crisis y que si podemos ir a por él. Compaginar eso día tras día con un trabajo es complicado. Nosotros hemos tenido suerte porque hemos tenido compañeros que nos han cubierto y jefes que lo han entendido, pero no todos los trabajos son así. Esto es una cuestión de personas y depende de con quién te cruces por el camino.

Cuando nació Raúl, un médico me dijo "este niño vale por diez" y ahora que tengo otros dos niños, me doy cuenta de toda la atención que requieren y del tiempo que tienes que dedicarles.

¿Contáis con algún apoyo económico y social para convivir en el día a día con este síndrome? (Colegio especial, tratamiento, gastos de transporte, etc...)

AS: En nuestro caso, Raúl tiene reconocida la dependencia y eso le da derecho a tener una ayuda que le ingresan a una cuenta suya todos los meses. Además, en la Comunidad de Madrid hay unas becas para transporte y para el comedor que el colegio especial nos ayuda a gestionar.

Por otra parte, las terapias a las que él asiste, como apoyos adicionales son privadas y las pagamos nosotros a título particular. Por ejemplo, el niño ha estado en equinoterapia bastantes años y eso también lo hemos pagado nosotros. También ha tenido una natación muy especializada para este tipo de niños en un centro de natación y son tratamientos 100% privados. Es verdad que, desde el año pasado, en la piscina municipal cerca de casa, el director del centro deportivo me comentó que tenían alguna plaza reservada para niños con discapacidad por si quería llevar a Raúl y ya lleva dos años con ellos y estoy muy contenta.

Es cierto que todos esos tratamientos durante tantos años han supuesto económicamente un gran desembolso de dinero por nuestra parte. Ahora mismo, nuestros tratamientos con él están basados en la independencia y tenemos a una persona con él dos horas a la semana porque tarda meses en aprender a atarse los cordones de las zapatillas, en subirse una cremallera de un chándal, en lavarse los dientes, etc. Además, tiene un apoyo escolar especial focalizado en la escritura y en la lectura.

¿Considera que los actuales recursos (públicos y privados) son suficientes para abordar adecuadamente las necesidades no cubiertas existentes en el ámbito de las EERR? ¿En qué medida cree que podrían contribuir los nuevos fondos europeos planificados para los próximos años?



No sé si los fondos europeos se pueden usar para esto, pero sinceramente creo que, si existe esa posibilidad, sería fenomenal que parte de esos fondos europeos pudieran usarse para cubrir todas esas necesidades, que son un montón. Yo he descrito las que tiene nuestro hijo, pero si analizamos a cada niño de manera personalizada, serían muchas más. Los fondos europeos podrían contribuir a apoyar todas esas necesidades de los niños y a las familias para el cuidado de ellos.

¿Qué consejo le darías a otros padres que se encuentran en esta misma situación?

AS: Esto es una evolución, por lo que hay distintos consejos que se pueden dar. Raúl tiene ahora 15 años y nuestra situación actual no es la misma que en el momento que nos dieron el diagnóstico. Al final el tiempo te hace entender muy bien al niño y asimilar lo que supone. El consejo dependería un poco de la situación en la que se encuentre, del momento de la enfermedad, de si se trata de niños aún sin diagnosticar o que acaban de ser diagnosticados, de su evolución, de la educación especial o sobre la participación o no en esos ensayos clínicos que tenemos a nuestra disposición hoy por hoy. Yo creo que los padres son los que mejor conocen a su niño porque están viviendo con él esa evolución y hay que dejarse llevar un poco por la intuición.

Ahora existe mucha más información respecto al síndrome de Dravet de la que existía hace 13 años cuando a nosotros nos dieron el diagnóstico. Existen muchos más ensayos clínicos en curso y mucho más conocimiento de lo que es la enfermedad en sí. Estoy convencida de que los niños que nacen hoy con Síndrome de Dravet van a vivir muchísimo mejor que los que nacieron hace 15 años, como es el caso de mi hijo Raúl. Yo tengo mucha fe en la medicina y en la evolución de las enfermedades genéticas porque antes lo que se estudiaba era un libro y los médicos hacían el examen y punto, pero ahora es un mundo de posibilidades y de evolución. Confío en un futuro mucho mejor para los nuevos padres que el que vivimos nosotros con nuestro hijo.

GALICIA EN LA VANGUARDIA DE LA HUMANIZACIÓN DE LAS EERR

RAMÓN FERRER PENADES

Coordinador ObserveMHe



El Servicio Gallego de Salud inició en octubre de 2018 un proceso de reflexión estratégica para mejorar el abordaje de las EERR que culminó en junio de 2020 con la presentación de la Estrategia gallega para las EERR, un nuevo modelo asistencial para estas dolencias optimizado y basado en criterios homogéneos para garantizar un plazo de diagnóstico más reducido, menor variabilidad en el manejo del paciente y una gestión más ágil, coordinada y eficiente de estas patologías.

La Estrategia está empezando a dar resultados. Entre otras iniciativas pioneras, cabe destacar la utilización de herramientas de Inteligencia Artificial (IA) en el diagnóstico temprano de EERR utilizando el registro gallego de Enfermedades Raras, el trabajo de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago o la puesta en marcha de la primera unidad funcional multidisciplinar en el Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo.

Con el objetivo de compartir experiencias en la humanización de las EERR desde diferentes perspectivas y para dar visibilidad a soluciones y buenas prácticas desarrolladas en Galicia, el Observatorio de Medicamentos Huérfanos -ObserveMHe- organizó el pasado 10 de octubre de 2022 el III Encuentro "Humanizando las EERR Galicia 2022", con la colaboración de Janssen.

El 10 de octubre se organizó el III Encuentro "Humanizando las EERR Galicia 2022", para compartir experiencias en la humanización de las EERR desde diferentes perspectivas y dar visibilidad a buenas prácticas

En el coloquio-debate, moderado por el Dr. José Luis Poveda, jefe de Servicio del Hospital La Fe y co-editor de newsRARE, participaron el Dr. Jorge Aboal, director xeral de Asistencia Sanitaria del Servizo Galego de Saúde, la Dra. María Luz Couce, directora de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del CHU de Santiago y Dª Carmen López, directora sociosanitaria de la Asociación Gallega de Enfermedades Raras (FEGEREC).

Para el Dr. Aboal, una de las claves de éxito en la atención a los pacientes con EERR en Galicia ha sido dotarse de una estrategia diseñada con la participación y el encuentro de todos los agentes. También, potenciar el registro de EERR para poder valorar, evaluar y conocer mejor las tendencias. Actualmente, la administración gallega está por encima de las 22 patologías priorizadas por el Ministerio de Sanidad.



Arriba, de izquierda a derecha: el Dr. Jorge Aboal y la Dra. María Luz Couce.
Abajo, de izquierda a derecha: Dª Carmen López y el Dr. José Luis Poveda.

Para este experto es también importante no confundir la humanización de la atención con aspectos relacionados con la decoración. El confort está bien, pero una asistencia humanizada es otra cosa, es avanzar en comunicación verbal y gestual, en escucha activa y en el desarrollo de la empatía con el paciente.

La humanización de la atención a pacientes con EERR tiene que centrarse en la dignidad de las personas y debe ser una prioridad de los sistemas de salud, indicaba la Dra. Mari Luz Couce. Nuestro objetivo como sanitarios es conseguir que cada paciente sienta que recibe la mejor atención posible, tanto en la esfera asistencial como en la esfera social y emocional. Hay que mejorar la información que se ofrece al paciente para que pueda participar de manera activa en el proceso de toma de decisiones.

El cribado neonatal es otra de las piezas clave en el abordaje de las EERR y Galicia es el espejo en el que se miran otras CCAA, al contar con procesos estandarizados y con la cartera más amplia de todo el SNS, ya que además de las siete patologías que recoge la cartera básica, el programa gallego llega hasta las 30 patologías. En Galicia se están dando pasos importantes en innovación sanitaria, particularmente en el ámbito de las EERR, gracias a que investigación y asistencia van de la mano.

Dª Carmen López, directora de FEGEREC, destacó que la Estrategia gallega para las EERR marca un antes y un después en la atención que reciben los pacientes en Galicia. Se ha sabido escuchar y colocar el paciente al lado del sistema. Ahora hay que lograr que los profesionales sanitarios perciban a los pacientes como una oportunidad y que éstos formen parte del proceso de tratamiento y contribuyan a mejorar los resultados en salud.

El asociacionismo en Galicia aporta valor, transmitiendo a los órganos de gestión una foto muy real de las necesidades que tienen los usuarios. Por su parte, dispone de espacios en los hospitales, lo que se traduce en transparencia y credibilidad para todo el tejido asociativo. El próximo paso debería ser la regulación de la participación en los órganos de decisión para que la opinión del paciente sea ejecutiva.

El próximo paso debería ser la regulación de la participación en los órganos de decisión para que la opinión del paciente sea ejecutiva

En las conclusiones, el Dr. José Luis Poveda mencionó que la humanización de la atención, especialmente en el ámbito de las EERR, es un proceso transversal que no solamente depende de los médicos, sino que debe ser una tarea y una prioridad de todos los profesionales que interactúan con el paciente en su itinerario a través del sistema. A su vez, el paciente deberá asumir un rol cada vez más activo implicándose en su propia formación y autocuidado. A lo largo del coloquio-debate se puso de manifiesto que, aunque queda camino por recorrer, Galicia se sitúa en la vanguardia de la humanización de las EERR en España.



SECUENCIACIÓN GENÓMICA PARA ACORTAR EL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO EN LAS EERR: LOS PROYECTOS MÁS RELEVANTES DEL CENTRO NACIONAL DE ANÁLISIS GENÓMICO

SERGI BELTRÁN AGULLÓ

Jefe de la Unidad de Bioinformática y del Equipo de Análisis de Datos del Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG)

¿Cuál es la misión y la visión del Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG)?

SB: El Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG) está integrado dentro del Centro de Regulación Genómica. Ambos están ubicados en Barcelona. La misión del CNAG es llevar a cabo proyectos en análisis genómico que comporten avances significativos en la salud de la gente y en su calidad de vida. Esto lo hacemos en colaboración con las comunidades científicas y clínicas a nivel catalán, español, europeo e internacional. Por su parte, la visión del CNAG es ser un centro de secuenciación de alta calidad y ser una referencia mundial en el análisis genómico.

Tenéis varios proyectos en activo, como el Screen4Care para acortar el camino hacia el diagnóstico de enfermedades raras mediante el uso de pruebas genéticas para recién nacidos y tecnologías digitales. ¿Nos podría comentar en qué consiste?

SB: En el CNAG participamos en varios proyectos a nivel internacional, europeo y nacional para el diagnóstico de enfermedades raras. Los más relevantes a nivel europeo son el proyecto *Solving the Unsolved Rare Diseases* (SOLVE-RD), el proyecto *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD) y, más recientemente, el proyecto *Screen-4Care*.

El proyecto SOLVE-RD tiene por objetivo diagnosticar y solventar las enfermedades raras en Europa. Para esto trabajamos conjuntamente con seis redes de referencia europeas con el fin de coleccionar datos de exoma y genoma que ya existen y que de momento no han ayudado a dar un diagnóstico, pero que pueden tener otra oportunidad de reanálisis para llegar a un diagnóstico. Además, también estamos generando datos genómicos y ómicos de muchos pacientes no diagnosticados con enfermedades raras.

En el proyecto EJP RD, estamos creando una plataforma virtual donde conectamos plataformas de distintos recursos que hay en Europa y que pueden ser útiles para la investigación en enfermedades raras. Esto incluye registros de pacientes, biobancos, plataformas

de análisis, archivos de datos genómicos y recursos sobre modelos animales, como ratones o incluso líneas celulares.

Por su parte, el proyecto *Screen-4Care* se inició más recientemente, con el objetivo de establecer los mecanismos para el screening o cribaje neonatal. En este proyecto vamos a hacer la secuenciación en paneles de genes de bebés recién nacidos que en principio no tienen por qué mostrar ningún síntoma de enfermedad rara. Para aquellos recién nacidos que sí muestren síntomas, vamos a secuenciar su genoma entero para ayudar en el menor tiempo posible al diagnóstico genético de estas enfermedades.

Quizás el proyecto más relevante ahora mismo en España en medicina personalizada es el proyecto de Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPaCT) que de hecho son un conjunto de proyectos en los que participamos directamente, tanto en IMPaCT Genómica como en IMPaCT Datos. En este proyecto secuenciamos específicamente genomas de pacientes con enfermedades raras y vamos a promover también dentro de IMPaCT Data sistemas para manejar estos datos y reutilizarlos para la investigación clínica. La aportación del CNAG a IMPaCT Data se soporta en proyectos anteriores del ISCIII, y en otros proyectos como URD-Cat en Cataluña, que ahora también sirve de fuente para iGenCO, un proyecto que tenemos de la Marató de TV3 donde estamos dando también una segunda oportunidad a estos datos y los estamos integrando con datos que provienen de la red CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

¿De qué trata la plataforma que diagnostica enfermedades raras y cómo funciona? ¿Cuántos diagnósticos se han realizado hasta el día de hoy con esta plataforma?

SB: Hace unos 7 u 8 años, dentro de un proyecto europeo que se llamaba RD-Connect, empezamos a desarrollar una plataforma llamada RD-Connect GPAP. Este sistema permite recolectar datos ómicos y genómicos de pacientes y familiares con enfermedades raras con estándares como la *Human Phenotype Ontology o la Orphanet Rare Disease Ontology* (ORDO). Lo que hace el sistema es integrar estos datos fenotípicos, clínicos y genómicos y facilitar el análisis y su interpretación. Además, permite que se compartan datos y se hagan análisis e interpretaciones colaborativas dentro de este entorno, lo que facilita mucho el diagnóstico de las enfermedades raras.

Inicialmente, el sistema se desarrolló dentro del proyecto RD-Connect y a posteriori hemos recibido también fondos de ELIXIR, que es la infraestructura europea de bioinformática a través de pequeños proyectos que nos han ayudado a hacer ciertos desarrollos

También, tenemos mecanismos que permiten hacer en pocos minutos una reevaluación de los datos genómicos en función de los nuevos hallazgos que tengamos disponibles en la literatura desde la última vez que se analizaron los datos. Para este sistema tenemos la instalación principal, la RD-Connect GPAP que tiene actualmente cerca de 30.000 datos de pacientes y familiares, y tenemos también instalaciones locales como la de URD-Cat donde tenemos más de 1.500 perfiles también genéticos, de pacientes y familiares del territorio español.

Es difícil decir un número exacto de diagnósticos realizados gracias a la plataforma porque nuestros datos están seudonimizados y no tenemos acceso directo al paciente ni al diagnóstico final. Solamente conocemos aquellos diagnósticos para los cuales de algún modo el clínico nos ha confirmado que finalmente se ha llegado a una resolución gracias al sistema. Pero estimamos que estaremos alrededor de los 2.000 casos diagnosticados o quizás más, gracias al sistema en sus distintas versiones, ya sea RD-Connect, URD-Cat o incluso la plataforma en la que colaboramos con la comunidad de Navarra.

¿Cuenta el CNAG-CRG con fondos europeos para otros proyectos? ¿En qué medida han apoyado el proyecto?

SB: Hemos contado con fondos europeos para distintos proyectos. Inicialmente, el sistema se desarrolló dentro del proyecto RD-Connect y, a posteriori hemos recibido también fondos de ELIXIR, que es la infraestructura europea de bioinformática a través de pequeños proyectos que nos han podido ayudar a hacer ciertos desarrollos.

Luego, a nivel de grandes proyectos, tenemos el proyecto *Solve-RD*, enfocado al diagnóstico y a encontrar nuevos genes; el proyecto EJP-RD, encargado de desarrollar una infraestructura bioinformática a



nivel europeo conectando distintas plataformas y recursos para hacer una plataforma virtual; y, ahora, hemos empezado a trabajar dentro del proyecto *Screen4Care* para el cribaje neonatal.

Otro de los proyectos en los que estamos trabajando, muy de futuro, es el proyecto GenoMed4ALL, donde estamos trabajando con enfermedades de la sangre para aplicar la inteligencia artificial a nivel federado. Es decir, en vez de tener que recolectar datos de manera central, lo que estamos intentando hacer es enviar los análisis a distintos nodos que puedan tener sus datos almacenados para luego recolectar los resultados de esos análisis e intentar aprender algo más sobre esta información que nos ayude en la investigación.

¿Cómo valora la aportación de fondos europeos prometidos para los próximos años? ¿En qué medida cree que pueden ayudar a resolver las necesidades no cubiertas de las enfermedades raras?

SB: En general, hemos recibido una buena financiación de la Unión Europea. Siempre podría haber más porque hay muchos enfermos que padecen una enfermedad minoritaria, con lo cual nunca hay suficiente financiación y siempre se podrían hacer más proyectos. Pero, en general, en nuestro grupo estamos muy agradecidos por los distintos fondos que hemos recibido.

En algunos casos, existe la figura de la cofinanciación y eso puede dificultar el acceso a estos fondos, al tener que aportar una cofinanciación de otra parte.

Hasta donde yo sé, en los próximos años, una vez se termine el EJP RD puede ser que haya fondos dedicados para un *European Partnership* en Enfermedades Raras. Entiendo que hay algunos fondos comprometidos tanto desde la Unión Europea como desde los países miembros para hacer frente a las enfermedades raras. Las aportaciones nunca serán suficientes porque mientras haya algún paciente no diagnosticado y algún paciente al que no se le pueda dar un tratamiento, siempre harán falta más recursos y más investigación.



NUEVOS PROYECTOS EN LOS QUE SE SUMERGE JAZZ PHARMACEUTICALS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

ROSANA CAJAL MERINO

Directora médica de Jazz Pharmaceuticals

¿Qué tipo de medicamentos huérfanos ha desarrollado recientemente Jazz? ¿Para qué patologías y con qué mecanismos de acción?

RC: Jazz Pharmaceuticals es una compañía que nació y se mantiene con el propósito de innovar para ayudar a pacientes que tienen enfermedades poco prevalentes, complejas, con pocas opciones terapéuticas y en las que normalmente hay poca o ninguna investigación, algunas de ellas contempladas dentro del grupo de las llamadas enfermedades raras, para tratar de mejorar sus vidas y la de sus familias.

Jazz inicia su andadura como compañía farmacéutica con medicamentos dirigidos a tratar patologías del sueño poco frecuentes como la narcolepsia, y más adelante se diversificó en otras áreas como oncología y hematología, y el área de neurociencias. En el área de oncohematología estamos muy orgullosos de haber desarrollado una nueva quimioterapia intensiva para pacientes con leucemia mieloblástica de alto riesgo, a través de una de las plataformas tecnológicas de desarrollo de medicamentos de la compañía, lo que ha supuesto el primer avance en este campo de la terapia de inducción en los últimos 40 años.

En el área de neurociencias, Jazz Pharmaceuticals es líder en el desarrollo de medicamentos a base de sustancias derivadas del cannabis, tras adquirir recientemente la compañía GW Pharmaceuticals, y por primera vez, ha conseguido la aprobación regulatoria de medicamentos basados en cannabinoides. Hace poco más de un año, hemos comercializado en España un medicamento indicado para algunas encefalopatías epilépticas del desarrollo como es el síndrome de Dravet, considerada una enfermedad rara, y, el síndrome de Lennox-Gastaut, enfermedad algo más prevalente.

Estos síndromes aparecen durante los primeros años de vida e impactan mucho en el desarrollo psicomotor, intelectual y cognitivo de los niños que las padecen, los cuales cursan con crisis compulsivas muy frecuentes. Nuestro medicamento controla con éxito estas crisis, con lo que logramos mejorar enormemente la calidad de vida de estos pacientes y de su entorno familiar.

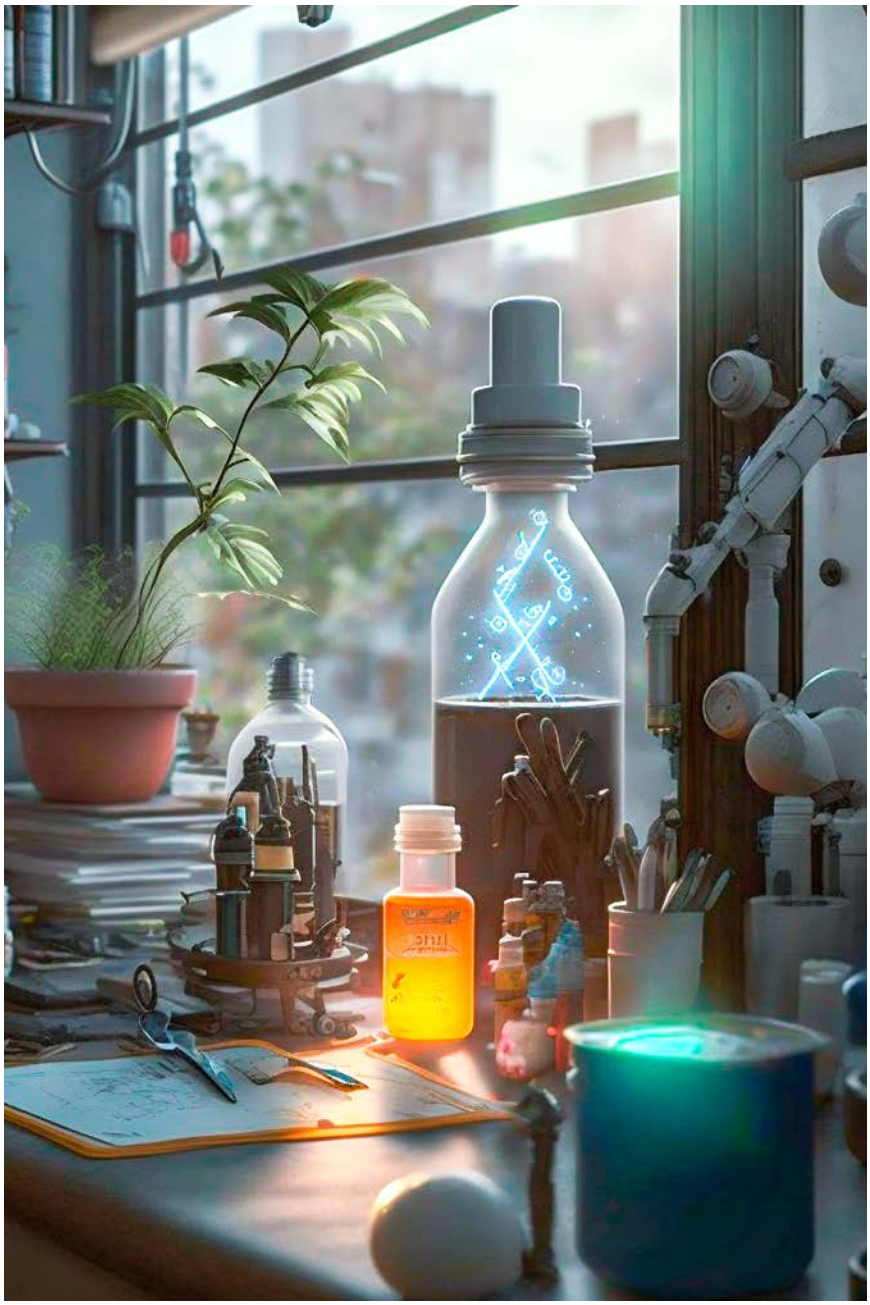
¿Cuál es el compromiso actual de Jazz en el desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos?

RC: Jazz Pharmaceuticals se enfoca siempre en su visión: identificar cuáles son las necesidades no cubiertas de enfermedades poco frecuentes que cuentan con poca investigación y opciones terapéuticas. La compañía identifica estas necesidades, estudia todo lo que existe en ese momento, tanto a nivel de investigación como de medicamentos comercializados que puedan encajar en el portafolio existente, y trabaja para reforzarlo.

La compañía identifica las necesidades, estudia todo lo que existe en ese momento, tanto a nivel de investigación como medicamentos comercializados que puedan encajar en el portafolio existente, y trabaja para reforzarlo

También identifica nuevas plataformas de investigación, y proyectos biotecnológicos con los que poder colaborar para llegar a acuerdos de desarrollo, y comenzar a trabajar en lo que nosotros llamamos "investigación en casa".

Asimismo, tenemos plataformas propias de investigación de moléculas candidatas dirigidas a este tipo de enfermedades. Por ejemplo, en el área de neurociencias, estamos trabajando en el campo de las "enfermedades del movimiento", como el temblor esencial. Nuestro objetivo es poder identificar un tratamiento eficaz para esta patología,



que prácticamente en este momento no tiene investigación asociada ni tratamientos específicos disponibles para los pacientes.

Dentro del área de oncología y hematología, la compañía está desarrollando moléculas dirigidas a enfermedades muy poco prevalentes, como son las leucemias linfoides agudas, que padecen no más de 600 pacientes al año en España.

Y, por supuesto, la compañía continuará invirtiendo en optimizar el potencial terapéutico de los cannabinoides en nuevas indicaciones y patologías. Nuestro objetivo es que estos medicamentos sean evaluados de una manera regulada por las agencias de medicamentos para que sean autorizados por los procesos establecidos y, así, garantizar su eficacia, su seguridad y su calidad.

Además, en Jazz Pharmaceuticals la experiencia del paciente es inmensamente importante, y estamos comprometidos con explorar formas de aportar nuevo valor y mejores soluciones en cada punto del viaje del paciente. Esto abarca áreas de interés para todos en nuestra industria, como garantizar la diversidad de los pacientes inscritos en ensayos clínicos o la inclusión de los pacientes y sus opiniones en los programas de I+D, lo que se inicia escuchando a los pacientes y a las personas que los cuidan, así como a los médicos y a las asociaciones, para encontrar nuevas oportunidades de marcar una diferencia positiva. En este sentido, la compañía apoya muchas iniciativas internacionales, como, por ejemplo, el estudio Oversight 2030 con las federaciones europeas de pacientes.

¿Contáis con ayuda de los fondos europeos para la investigación de estas patologías y medicamentos?

RC: No. De momento no contamos con ayudas de los fondos europeos. Los fondos europeos están dirigidos a proyectos de investigación e iniciativas provenientes directamente de los investigadores, de los médicos y de las entidades públicas. Nosotros, de manera indirecta, tenemos muchas colaboraciones tanto con la Comisión Europea como con la Agencia Americana a la hora de comenzar estos proyectos de investigación, pero directamente no recibimos fondos europeos.

¿Considera que los actuales recursos (públicos y privados) son suficientes para abordar adecuadamente las NNC existentes en el ámbito de las EERR?

RC: Nos enfrentamos a múltiples retos, intrínsecamente conectados pero individuales, a la hora de hacer llegar medicamentos nuevos e innovadores a los pacientes que los necesitan, y otra forma de apoyar a los pacientes es invirtiendo adecuadamente para estimular la innovación que permite a la industria ofrecerles más opciones terapéuticas. En enfermedades raras, la carga de enfermedad es muy elevada y los recursos son muy limitados, por lo que todo lo que se invierta nunca va a ser suficiente para abordarlas.

Los fondos europeos están dirigidos a proyectos de investigación e iniciativas provenientes directamente de los investigadores, de los médicos y de las entidades públicas

Nosotros apoyamos todas las iniciativas que nacen tanto de la Comisión Europea como de la Americana. Por ejemplo, hace un año se revisó la legislación para la investigación de medicamentos huérfanos en Europa a través de la cual se siguen proponiendo iniciativas que incentivan la investigación en enfermedades raras, se agilizan los proyectos de evaluación por parte de la Comisión Europea, se extienden los periodos de exclusividad de los medicamentos más allá de los diez años y se facilitan las tareas a las entidades que las investigamos.

Cada vez se hace más por las enfermedades raras y, desde luego, el panorama en los últimos 20 años ha cambiado drásticamente. A principios de los años 2000, apenas había productos o medicamentos aprobados para estas patologías y en los últimos años se han quintuplicado. Toda esta política de incentivación de la investigación en enfermedades raras está dando su fruto, aunque, desde luego, no es suficiente en términos de recursos públicos ni privados y tenemos que seguir complementando y trabajando en una sola dirección para poder lograr lo que buscamos todos, que es entender bien estas enfermedades, cómo abordarlas, apoyar el diseño y la investigación de medicamentos que sean eficaces y lograr ponerlos a disposición de los pacientes. Tiene que ser una labor coordinada de esfuerzos comunes, tanto de las entidades privadas, como de las entidades públicas. Creo que estamos en el camino correcto, pero todavía no estamos donde deberíamos.

¿En qué medida podrían contribuir los nuevos fondos europeos planificados para los próximos años?

RC: Existen muchos programas para investigación y, más en concreto, para la investigación de enfermedades raras.

Los requisitos para obtener estos fondos europeos son muy estrictos, pero a la vez también muy abiertos. Estoy segura de que la comisión que los evalúa hace un trabajo de recepción y de revisión de proyectos enorme para poder tratar de abarcar lo más posible. La comisión revisa proyecto a proyecto para poder asignar el recurso necesario y a la vez tiene que hacer un reparto equitativo y justo para todos los proyectos que se presentan. El foco está dentro del grupo de las enfermedades raras más prevalentes porque son las que están afectando

al 85% de la población que padece alguna.

Estos fondos europeos están dedicados siempre al apoyo de la investigación pública y de la investigación independiente por parte de hospitales, servicios y grupos de investigadores en red. De hecho, la poca frecuencia de estas enfermedades hace muy difícil que un grupo independiente de investigadores pueda avanzar, por lo que para hacer esa investigación y poder obtener el número suficiente de pacientes se han vuelto muy habituales en los últimos años, sobre todo a nivel europeo, los grupos de investigadores que ponen en común hospitales, entidades, laboratorios y grupos, ya que así se desarrollan determinadas investigaciones que de otra manera no sería posible; y estos grupos son los receptores de muchos de estos fondos europeos.

La política de incentivación de la investigación en EERR está dando su fruto, aunque no es suficiente en términos de recursos públicos ni privados y tenemos que seguir trabajando para entender bien estas enfermedades



La UE ampliará iniciativas exitosas como las Redes Europeas de Referencia para enfermedades raras y seguirá buscando la cooperación internacional sobre amenazas y desafíos para la salud mundial (EU4Health). ¿Habéis participado?

RC: Nosotros, al igual que muchas otras compañías, siempre estamos apoyando muchas de estas iniciativas dentro del EU4*Health*, que son las cuatro áreas de apoyo masivo.

En nuestro caso, dentro de nuestras áreas fundamentales de oncohematología y neurociencias, a la vez que apoyamos la investigación en medicamentos y necesidades del paciente, incentivamos nuestra propia investigación trabajando en las áreas que, gracias a los pacientes y los profesionales de la salud, hemos entendido que son las que requieren apoyo e investigación, y a la vez damos voz a los pacientes. Por supuesto que formamos parte de ellas y aplaudimos este tipo de iniciativas, tanto las del EU4Health como las de las redes europeas y de las federaciones internacionales de pacientes.

A nivel local, por ejemplo, hemos apoyado recientemente la creación de una página web para pacientes con leucemia mieloide aguda, trabajando en conjunto con la Asociación de Pacientes en España, porque hasta ahora no existía un recurso on-line para esta enfermedad. Recientemente, esta página ha visto la luz, algo de lo que estamos muy orgullosos, y esperamos poder seguir colaborando en este tipo de iniciativas.



LA ATENCIÓN PRIMARIA COMO PUERTA DE ENTRADA AL SISTEMA DE LAS EERR: EL PROPÓSITO Y LA VISIÓN DE SEMERGEN

VICENTE MARTÍN SÁNCHEZ

Epidemiólogo y catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de León y Vocal de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

¿Cuál es la misión de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria?

VM: La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) es la sociedad científica decana de la Atención Primaria en España. El próximo año vamos a cumplir 50 años de experiencia trabajando por los médicos de familia, los médicos generales y rurales.

SEMERGEN se fundó con el objetivo fundamental de promocionar la Medicina de Familia, mediante el mantenimiento y la mejora de la competencia profesional de los médicos, fomentando la investigación y facilitando la formación continuada del médico, con el fin de mantener la calidad en el cuidado de la salud de los ciudadanos, tanto en los aspectos de prevención como de curación y rehabilitación.

¿En qué proyectos relacionados con las enfermedades raras (EERR) está participando o ha participado recientemente SEMERGEN?

VM: SEMERGEN ha sido pionera en trabajar con las asociaciones de pacientes, fundamentalmente bajo el paraguas de FEDER, orientadas a conocer cuál es el manejo y abordaje de diferentes enfermedades, como por ejemplo, enfermedades neuromusculares (enfermedad de Steinert, atrofia muscular espinal, etc…), inflamatorias, oftalmológicas u oncológicas. Además, hemos participado también en el proyecto Delphi sobre pacientes oncológicos largos supervivientes y en el estudio sobre DAMAE.

De forma particular, SEMERGEN ha elaborado de manera propia estudios sobre el conocimiento de la EERR en atención primaria (AP), o sobre la estimación y prevalencia de las EERR en AP.

De cualquier manera, SEMERGEN se encuentra abierta a la participación de manera colaborativa, con estamentos institucionales, universitarios, sociedades científicas y de pacientes. Además, cuenta con una infraestructura de investigación integrada dentro de la Agencia de Investigación, en la que participan activamente centenares de médicos de familia y residentes.

La Atención Primaria es la puerta de entrada al sistema de las

EERR. ¿Como considera que es actualmente el diagnóstico de estas enfermedades?

VM: Lo primero que habría que matizar es ese tópico de que la AP es la puerta de entrada al sistema sanitario y el médico de familia el portero encargado de permitir u ordenar el acceso al sistema sanitario (SS). Realmente la AP es la parte del SS con la que el ciudadano contacta por primera vez y que da respuesta a más del 90% de las necesidades de salud de la población.

Actualmente estamos pasando por un mal momento, fundamentalmente debido a la escasez de los recursos, tanto personales como de medios diagnósticos, de forma que los profesionales sanitarios puedan tener capacidad resolutiva para diagnosticar si la situación es compleja para las enfermedades prevalentes. Por lo tanto, para las enfermedades raras hay que tener en cuenta que va a ser bastante peor.

Si queremos que funcione adecuadamente, debe dotarse de los recursos necesarios para procurar una atención efectiva y de calidad orientada hacia las necesidades y no hacia la demanda. Las penurias en el acceso a tecnologías y tratamientos avanzados que tiene la AP se ven agudizadas en estos pacientes, donde no existen, salvo contadas ocasiones, protocolos adecuados, de manejo colaborativo con la atención hospitalaria, servicios sociales y otros recursos sanitarios y no sanitarios.

Junto con la limitación al acceso de pruebas específicas ocurren disfuncionalidades organizativas, como la falta de circuitos de trabajo colaborativo con los servicios hospitalarios que tienen que ver con cada patología concreta. Incluso, se da la circunstancia de que España es el único país europeo donde la especialidad de genética clínica no existe.

¿Qué medidas propondría para mejorar el abordaje de las EERR desde atención primaria?

VM: En primer lugar, tiene que haber una mayor conexión entre la atención hospitalaria y la atención primaria. Se debe hacer partícipe a la AP en los circuitos de manejo colaborativo con la atención hospitalaria y reorientar los servicios hacia la familia del paciente, de cómo prestar atención y ayuda a las familias de estos pacientes. Además, es importante mejorar el acceso a pruebas complementarias y terapias que puedan ser beneficiosas.

Si queremos que la primaria funcione adecuadamente, debe dotarse de los recursos necesarios para procurar una atención efectiva y de calidad orientada hacia las necesidades y no hacia la demanda

Un grave problema que tenemos son los sistemas de registro informáticos y de historias clínicas, que deberíamos adecuar, incluyendo los accesos a los HPO.

Además, por supuesto, la AP debe ser fundamental para la investigación epidemiológica y sociosanitaria de los problemas asociados a estas enfermedades.

De alguna manera, pensamos que se debería de hacer un programa de formación específico, ya que generalmente los conceptos que atañen a la medicina genómica se encuentran ausentes en los planes de formación de los médicos de familia. Y, por supuesto, implicar a las sociedades científicas para que participen y seamos una parte más activa en la detección y el manejo de estas enfermedades.

El Gobierno aprobó recientemente una partida de más de 170 millones de euros de inversión finalista para mejorar procesos, diagnósticos y equipos médicos de Atención Primaria de las Comunidades Autónomas. ¿Cómo valora esta medida y de qué forma se le podría dar el mejor encaje posible?

VM: Todo lo que sea inversión en estas cuestiones, evidentemente nos parece muy bien, pero desconocemos totalmente a qué se van a destinar estos recursos financieros. Pensamos que una parte de esos recursos deben dedicarse a que las sociedades científicas de AP formen parte o sean capaces también de colaborar o de participar en el uso de esos fondos para el manejo del diagnóstico y la atención a todos estos pacientes. Y, sobre todo, que cuenten con nuestra sociedad, que somos la sociedad decana de la medicina familiar en nuestro país.

Por otro lado, los Presupuestos Generales del Estado de 2023 destinarán 70 millones de euros a las enfermedades raras, especialmente a la ELA. Una parte de esta inversión irá destinada a la adquisición de equipamientos en los CSUR y la mejora de infraestructuras. ¿Qué opina al respec-



to? ¿Qué otras áreas cree que habría que priorizar?

VM: La AP normalmente se encuentra ausente de todos estos programas, no se suele contar con ella y se dedican fundamentalmente a aquellos hospitales y centros dedicados a investigaciones más punteras. Pensamos que de alguna manera también se debe mejorar la atención a los pacientes y a las familias desde los lugares más cercanos a ellos, es decir, los médicos de familia, la AP.

Por lo tanto, de alguna manera también se debería tener en cuenta cómo mejorar estas cuestiones que hasta la fecha no nos consta que sea así.

Para los próximos años, ¿qué metas o propósitos os planteáis desde SEMERGEN?

VM: La meta de SEMERGEN en los próximos años es el compromiso de seguir siendo un referente en formación continuada de los profesionales sanitarios, líder en investigación en AP, además de organizar más de 30 congresos y jornadas anualmente a lo largo de todo el territorio nacional.

Somos el congreso con el mayor número de asistentes de todos los que se realizan desde las sociedades científicas nacionales. Tenemos muchos grupos de trabajo, redes de investigación, actividades como SEMERGEN solidaria, como SEMERGEN internacional, como pacientes SEMERGEN, etc. Además, somos una de las pocas sociedades que dedica un espacio web para que los pacientes puedan consultar aquellos temas que les preocupan y, además, desde la web facilitamos información y recomendaciones. En este sentido, quiero destacar que tenemos un grupo de medicina personalizada y genómica que está empezando a funcionar y que esperamos se potencie de una forma importante para poder dar cabida tanto a la investigación como a la asistencia y al cuidado de aquellos pacientes afectados por las enfermedades raras y sus familias.

¿Qué medidas os planteáis para la reconstrucción de la AP?

VM: En SEMERGEN tenemos un decálogo para potenciar la AP, que puede resumirse en los siguientes puntos:

1. Poner en valor la Medicina de Familia en la AP
2. Definir por consenso la estrategia global para AP en el SNS
3. Incrementar la dotación presupuestaria de AP para hacer posible la consecución de los objetivos propuestos
4. Mejorar la dotación y organización de los recursos humanos en el ámbito de la AP
5. Revisar y actualizar la cartera de servicios en AP
6. Mejorar la dotación tecnológica de la AP
7. Facilitar un acceso amplio y equitativo a las pruebas diagnósticas desde AP en el conjunto de la CCAA
8. Poner en marcha medidas que faciliten la coordinación real entre la AP y la hospitalaria
9. Revisar el modelo docente y fomentar la atracción de recién graduados en medicina a la especialidad de Medicina de Familia
10. Diseñar y poner en marcha actuaciones específicas para el entorno rural

INTERNACIONAL

EL PAQUETE LEGISLATIVO DE FIN DE AÑO BENEFICIARÁ A MILLONES DE AMERICANOS QUE PADECEN UNA ENFERMEDAD RARA

El Congreso ha entregado varios programas y reformas cruciales para la comunidad de enfermedades raras por las que NORD y la comunidad rara lucharon y ayudarán a acelerar los esfuerzos para desarrollar terapias efectivas y ampliar el acceso a la atención.

Como parte de su paquete de fin de año, el Congreso votó a favor de:

- fortalecer la vía de aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Medicamentos para garantizar que los proveedores de atención médica y las compañías de seguros continúen teniendo confianza en los medicamentos aprobados a través de esta vía crítica;

- reautorizar el Programa de Subvenciones para Productos Huérfanos, el Programa de la Ley de Mejores Productos Farmacéuticos para Niños de los Institutos Nacionales de Salud y el Programa de Subvenciones para Consorcios de Dispositivos Pediátricos hasta septiembre de 2027; y

- asegurar una mayor representación de poblaciones diversas y desatendidas en ensayos clínicos que respalden la aprobación de medicamentos y dispositivos médicos por parte de la FDA.

Estas acciones suponen una importante victoria para los más de 25 millones de estadounidenses que viven con enfermedades raras. El Congreso también incluyó disposiciones para extender la cobertura de ciertos servicios de telesalud bajo Medicare hasta diciembre de 2024.

"La Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) aplaude la decisión del Congreso de abordar los asuntos pendientes y garantizar que estas medidas se aprueben antes de fin de año", dijo Peter Saltonstall, presidente y director ejecutivo de NORD. "Cada una de estas acciones apoyará mejor los esfuerzos para que los pacientes con enfermedades raras obtengan terapias seguras y efectivas".

Si bien el Congreso ha logrado estas importantes victorias para quienes viven con enfermedades raras, NORD está profundamente decepcionado de que el Congreso no haya tomado medidas para aclarar cómo se otorga la exclusividad de los medicamentos huérfanos a los tratamientos relevantes aprobados por la FDA. Este componente de la Ley de Medicamentos Huérfanos necesita aclaración para seguir siendo un incentivo útil para que los fabricantes estudien poblaciones vulnerables, como los niños.

NORD seguirá luchando por estas y otras prioridades que ayudarán a promover terapias seguras y efectivas para las personas con enfermedades raras y expandirán el acceso a una atención asequible e integral.

Para más información, accede a través del siguiente enlace.


Congress' Year-End Legislative Package Delivers for the Rare Community

Post on December 23, 2022 by NORD

EUROPA

HACIA UN NUEVO MARCO POLÍTICO EUROPEO: CONSTRUYENDO JUNTOS EL FUTURO DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Los días 25 y 26 de octubre se reunieron varios expertos en Praga para abarcar varias propuestas con el fin de renovar la estrategia para las enfermedades raras. Con el espíritu de continuidad, las partes interesadas en la comunidad de enfermedades raras se centran en cómo la Presidencia checa del Consejo de la UE puede llevar a cabo una estrategia coordinada que aborde mejor las necesidades actuales no satisfechas mediante el establecimiento de objetivos significativos.

A día de hoy, la estrategia debe fortalecer la cooperación y la coordinación de los Estados miembros mediante la combinación de los componentes básicos discutidos durante esta conferencia que conforman el ecosistema de enfermedades raras a lo largo del *patient journey* (diagnóstico, tratamiento y atención social). El fortalecimiento de la cooperación y la coordinación de los Estados miembros podría esbozarse en un Plan de Acción Europeo para las Enfermedades Raras que aborde las lagunas restantes combinando y complementando las acciones legislativas actuales (por ejemplo, revisiones de la legislación del Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos, Uso Pediátrico de Medicamentos y adopción de la Estrategia Farmacéutica). Un Plan de Acción Europeo para las Enfermedades Raras proporcionaría una hoja de ruta para que todos los países europeos trabajen hacia objetivos medibles comunes que respondan directamente a las necesidades insatisfechas y garanticen que las desigualdades no se vean exacerbadas por el país de residencia de una persona.

El diagnóstico temprano (a través de la prueba de portadores antes de la concepción y la detección de recién nacidos) puede disminuir significativamente la mortalidad y la morbilidad causadas por enfermedades raras y mejorar la calidad de vida al acelerar el acceso a la atención y los tratamientos más efectivos. Sin embargo, la búsqueda del diagnóstico a menudo sigue siendo una odisea. Un mejor uso y accesibilidad de las herramientas y tecnologías de diagnóstico disponibles



y efectivas actuales debe considerarse a lo largo del curso de vida de cualquier persona que viva con una enfermedad rara en Europa.

La revisión de la Comisión Europea de estas legislaciones como parte de la estrategia farmacéutica de la UE introducirá mejoras y acelerará el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, eficaces y asequibles y apoyará la innovación en el sector farmacéutico de la UE. Un nuevo ecosistema en Europa que asegure la sostenibilidad de los sistemas sanitarios podría incluir soluciones adicionales para abordar la falta persistente de tratamientos y las desigualdades entre los países de Europa, como un fondo europeo común para apoyar la generación de evidencia a lo largo de todo el ciclo de vida de los productos y para garantizar el atractivo del ecosistema europeo de I+D para enfermedades raras.

Esta conferencia marcará un hito importante en la propuesta de un marco político para las enfermedades raras tras las conclusiones del informe del Tribunal de Cuentas Europeo n°7/2019.

https://www.mzcr.cz/towards-a-new-european-policy-framework-building-the-future-together-for-rare-diseases/

LA NUEVA ALIANZA EUROPEA QUE BUSCA ACELERAR LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS

'Objetivo enfermedades raras' (*Rare Diseases Moonshot*) es el nombre que ostenta la nueva alianza internacional que busca acelerar la investigación en enfermedades poco frecuentes. La Federación Europea de la Industria Farmacéutica (Efpia) –a la que pertenece Farmaindustria- es una de las organizaciones que se han implicado en este proyecto, junto a otras entidades internacionales como la Infraestructura Europea de Medicina Traslacional (Eatris), la Red Europea de Infraestructuras de Investigación Clínica (Ecrin), la Confederación Europea de Empresarios Farmacéuticos (Eucope), EuropaBio, la Organización Europea de Enfermedades Raras (Eurordis) y el Critical Path Institute (C-Path).

Entre 2000 y julio de 2022 Europa pasó de tener 8 a 133 medicamentos huérfanos disponibles. Asimismo, entre 2006 y 2016 el número de ensayos clínicos en Europa creció un 88% en esta área, y hoy 1 de cada 4 nuevos medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es para enfermedades raras.

El 'Reglamento sobre medicamentos huérfanos', basado en un sistema de incentivos y modelos de acceso anticipado a los tratamientos con riesgo compartido entre administraciones sanitarias y compañías farmacéuticas, ha demostrado su eficacia en estas dos décadas, ya que ha favorecido en materia de investigación. Esto no es suficiente porque aún el 95% de las enfermedades raras aún no tiene tratamiento y, por ello, la alianza 'Objetivo enfermedades raras' prevé trabajar para aunar conocimiento, mejorar la colaboración público-privada y reducir la fragmentación en investigación que existe en este campo. En ella se integrará un ecosistema de expertos con un triple desafío: impulsar la investigación que logre llevar las innovaciones terapéuticas a los pacientes lo antes posible, optimizar los ensayos clínicos y la regulación para que poblaciones muy pequeñas de pacientes vean los posibles riesgos reducidos al mínimo y desarrollar infraestructuras que aceleren el camino entre el diagnóstico y el tratamiento.

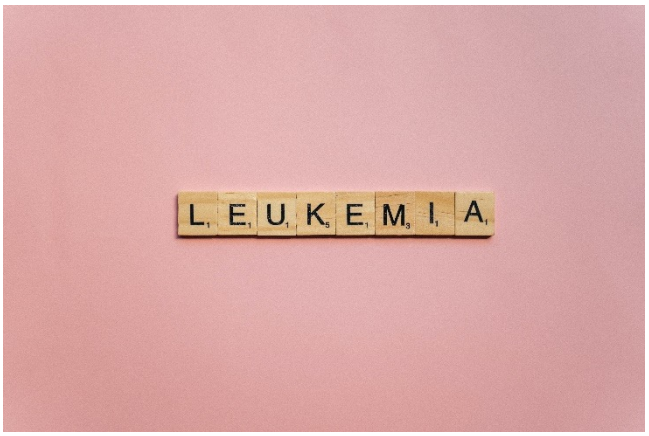
Europa necesita recuperar el terreno perdido y esta iniciativa nace como respuesta al llamamiento realizado por la Comisión Europea (CE) para abordar las necesidades médicas no cubiertas. Para asegurar el éxito de la alianza, los participantes defienden que el continente necesita un ecosistema sólido para la innovación, que esté respaldado por un marco estable de propiedad intelectual y una regulación adecuada.

Los incentivos son especialmente relevantes en un ámbito tan complejo como el de los medicamentos huérfanos, donde la fuerte inversión y el alto riesgo propios de la investigación de nuevos fármacos se suman a un difícil retorno económico, ya que los potenciales pacientes que se beneficiarán de ellos son pocos.



ESPAÑA

JAZZ PHARMACEUTICALS APUESTA POR LA INNOVACIÓN PARA AYUDAR A LOS PACIENTES CON LMA QUE MÁS LO NECESITAN



La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer hematológico poco frecuente que comienza en la médula ósea y se caracteriza por el crecimiento y la división incontrolados de células mieloides anormales. Las células leucémicas se liberan rápidamente de la médula ósea al torrente sanguíneo, donde pueden extenderse a otras partes del cuerpo. En España se diagnostican, anualmente, alrededor de 3.5 nuevos casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) por 100.000 habitantes, aunque se prevé un aumento de la incidencia a medida que aumenta la edad media de la población.

Este tipo de cáncer se caracteriza por su agresividad, su mal pronóstico y su rápido progreso y, de hecho, los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento (LMA-t) o LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-CRMD) presentan una de las tasas de supervivencia más bajas de todos los subgrupos de LMA y cuentan con opciones terapéuticas limitadas. Además, el pronóstico de la LMA empeora progresivamente con la edad y también se reduce la tolerancia a la quimioterapia intensiva a medida que aumenta ésta.

Por ello, la aprobación el pasado mes de abril por parte del Ministerio de Sanidad del medicamento innovador Vyxeos® Liposomal, de Jazz Pharmaceuticals, en adultos con LMA-t o LMA-CRMD, de alto riesgo de diagnóstico reciente, supone una nueva ventana de esperanza para estos pacientes.

Y es que Vyxeos® Liposomal es la primera quimioterapia en 40 años que ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia global frente a la quimioterapia convencional, 7+3 (citarabina/daunorubicina), en pacientes adultos, con LMA secundaria/de alto riesgo de reciente diagnóstico.

Se trata del primer medicamento desarrollado con la tecnología innovadora CombiPlex® de Jazz Pharmaceuticals.

MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS E INDICACIONES APROBADAS POR LA EMA DESDE SEPTIEMBRE HASTA DICIEMBRE 2022

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	LABORATORIO	NUEVO MH/ NUEVA INDICACIÓN	FECHA DE APROBACIÓN DE LA INDICACIÓN EMA
Mitapivat	Tratar a adultos con deficiencia de piruvato quinasa (PKD)	Agios Netherlands B.V.	Nuevo MH	09/11/2022
Maribavir	Tratar la enfermedad causada por el citomegalovirus (CMV) en adultos que han recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas o un trasplante de órganos	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch	Nuevo MH	09/11/2022
Sutimlimab	Tratamiento de la anemia hemolítica en adultos con enfermedad por aglutininas frías (EAF)	Genzyme Europe BV	Nuevo MH	15/11/2022
Octreotida	Tratamiento de mantenimiento (a largo plazo) de la acromegalia	Amryt Pharmaceuticals DAC	Nuevo MH	02/12/2022
Cloruro de maralixibat	Tratar el prurito colestásico (picor intenso debido a la acumulación de bilis) causado por el síndrome de Alagille	Mirum Pharmaceuticals International B.V.	Nuevo MH	09/12/2022
Fenfluramina	Tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut	Zogenix ROI Limited	Nuevo MH	15/12/2022
Etranacogene dezaparvovec	Tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX)	CSL Behring GmbH	Nuevo MH	15/12/2022
Tremelimumab	Tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable	AstraZeneca AB	Nuevo MH	15/12/2022
Cipaglucosidasa alfa	Tratamiento de adultos con enfermedad de Pompe de aparición tardía (deficiencia de μ-glucosidasa ácida [GAA])	Amicus Therapeutics Europe Limited	Nuevo MH	15/12/2022
131I-omburtamab	Tratamiento del neuroblastoma en pacientes cuya enfermedad se había extendido al cerebro, la médula espinal o las leptomeninges	Y-Mabs T herapeutics A/S	Nuevo MH	15/12/2022

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON FINANCIACIÓN APROBADA POR EL CIPMPS DESDE SEPTIEMBRE HASTA DICIEMBRE 2022

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	LABORATORIO	NUEVO MH/ NUEVA INDICACIÓN	FECHA DE FINALIZACIÓN EN LA INDICACIÓN CIPMPS
Doxorubicina	Tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo	ACCORD HEALTHCARE SLU	Nuevo MH	29/09/22
Talidomida	Tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado, de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis	ACCORD HEALTHCARE SLU	Nuevo MH	27/10/22
Tocilizumab	• Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa • Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida)	ROCHE FARMA SA	Nueva indicación	27/10/22
Anakinra	• Síndromes asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés) • Fiebre mediterránea familiar (FMF) • Enfermedad de Still	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM S.L.	Nueva indicación	27/10/22

Observatorio

Este observatorio recopila algunos de los principales indicadores relevantes en el ámbito de las enfermedades raras, agrupados en seis áreas.

Pulsando en el símbolo ⊕ se puede observar la evolución en el tiempo de algunos de ellos.

El símbolo 🌐 le permite acceder a la fuente de origen de los datos.

ENFERMEDADES RARAS

EN EL MUNDO
263-446
MILLONES DE PACIENTES
2020 (1)

EN LA UE
36
MILLONES DE PACIENTES
2022 (2)

EN ESPAÑA
~3
MILLONES DE PACIENTES
2022 (3)

EERR CONOCIDAS
6197
2021 (4)

% EERR GENÉTICAS
62%
2021 (5)

TIEMPOS

TIEMPO PROMEDIO ENTRE CN Y FINANCIACIÓN
26
MESES
2022 (14)

PROMEDIO DE DIAGNÓSTICO
5
AÑOS
2022 (15)

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

NÚMERO ACUMULADO DE DESIGNACIONES HUÉRFANAS EMA
1892
DICIEMBRE 2022 (6)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH AUTORIZADOS POR LA EMA
145
DICIEMBRE 2022 (7)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH APROBADOS EN ESPAÑA
126
DICIEMBRE 2022 (8)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA
67
DICIEMBRE 2022 (9)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH FINANCIADOS EN ESPAÑA
62
DICIEMBRE 2022 (10)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH NO FINANCIADOS EN ESPAÑA
36
DICIEMBRE 2022 (11)

NÚMERO ANUAL DE IPT PARA MMHH EN ESPAÑA
49
DICIEMBRE 2022 (12)

% DE IPT PARA MMHH SOBRE EL TOTAL DE IPT DEL AÑO
47%
DICIEMBRE 2022 (13)

ÍNDICE

INVESTIGACIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON MMHH EN EL MUNDO
4602
2020 [18]

EERR CON ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN EL MUNDO
977
2019 [19]

ORG. PARTICIPANTES EN LOS EECC EN MARCHA EN EL MUNDO
2927
2019 [20]

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON MMHH EN ESPAÑA
162
DICIEMBRE 2022 [21]

REGISTROS DE EERR A NIVEL MUNDIAL
76
2021 [22]

REGISTROS DE EERR A NIVEL EUROPEO
97
2021 [23]

TOTAL REGISTROS DE EERR O MMHH
812
2021 [26]

=

REGISTROS DE EERR A NIVEL NACIONAL (EN EL MUNDO)
561
2021 [25]

REGISTROS DE EERR A NIVEL REGIONAL
78
2021 [24]

GOBERNANZA

ASOCIACIONES DE PACIENTES RELACIONADAS CON LAS EERR EN EL MUNDO
2840
2020 [16]

ESTRATEGIAS Y PLANES DE EERR A NIVEL NACIONAL, AUTONÓMICO Y OTROS
8
2019 [17]

PACIENTES Y CUIDADORES

TIEMPO PROMEDIO DEDICADO A CUIDADOS
2,41
HORAS/DÍA
2017 [27]

GASTO FAMILIAS RELACIONADO CON LAS EERR
320
€/MES
2021 [28]

TASA PROMEDIO DE PARO ENTRE PACIENTES CON EERR
24%
2017 [29]

Abreviaturas:
EERR: enfermedades raras; **MMHH:** medicamentos huérfanos; **EECC:** ensayos clínicos; **IPT:** Informe de Posicionamiento Terapéutico; **EMA:** Agencia Europea del Medicamento.

FUENTE DE ORIGEN DE LOS DATOS

- [1] [2] [5] Orphanet / Wakap (2020)
- [3] [15] [17] [28] [29] FEDER
- [4] [16] [18] [19] [20] [22] [23] [24] [25] [26] Orphanet
- [6] [7] EMA
- [8] [9] [12] [13] AEMPS
- [10] [11] Ministerio de Sanidad
- [14] AELMHU
- [21] Clinical Trials EU
- [27] Eurordis

AVANCES EN EL ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES RARAS: LOGROS Y DESAFÍOS PARA LOS SISTEMAS NACIONALES DE SALUD

Los días 13 y 14 de septiembre se celebró en Toledo el Curso de Verano organizado por la Universidad de Castilla-La Mancha y la Fundación Weber sobre los avances en el abordaje de las enfermedades raras. El objetivo del curso fue abrir un espacio de encuentro, análisis y debate multidisciplinar sobre los avances en el abordaje de las enfermedades raras (EERR) en los últimos años: a nivel de diagnóstico, tratamientos y acceso a la innovación terapéutica; casos de éxito, etc.; revisar la necesidad e implantación de esquemas de financiación novedosos para incorporar la innovación terapéutica en el Sistema Nacional de Salud; y analizar el impacto de los fondos europeos (academia, tecnología, investigación, etc.) para impulsar el desarrollo futuro en el ámbito de las enfermedades raras.

MESA REDONDA

A lo largo del programa, se trataron temas relacionados con los avances en general en la investigación, la tecnología, el papel de la industria con la entrada de nuevas empresas (fármacos), introductoras de unos costes muy elevados y una serie de mejoras en la colaboración público-privada, en el asociacionismo de los pacientes, en la cooperación internacional y en el diagnóstico de los síntomas de las diferentes enfermedades junto a una mejora en el tiempo de los diagnósticos. Se incide en la necesidad de progreso en todo este tipo de mejoras con el fin de aumentar los casos de éxito, dándoles al mismo tiempo una mayor visibilidad (conseguir a tiempo un diagnóstico).

A continuación se abrió debate sobre algunos instrumentos para la superación de tales retos: la organización (público-privada), la obtención de los datos y de la medición de resultados en salud, la adopción como regla más adecuada de evaluación, la relación beneficio-riesgo como mecanismo de decisión (anterior a la determinación de los precios) y una progresiva mayor atención hacia las enfermedades genéticas, que suponen un progresivo mayor porcentaje en la tipología de las EERR (mayor morbilidad relativa). En estos casos, la anticipación es un factor fundamental.



De izquierda a derecha: el Dr. Álvaro Hidalgo, el Dr. Javier García Castro, el Dr. Ángel Mª Carracedo Álvarez, el Dr. José Manuel Martínez Sesmero y D. Fernando Abdalla Pereira

Ante un mayor número de EERR se podría hacer un planteamiento global: ¿Es válido el modelo general de actuación actual?

MESA 1

Medidas legislativas para garantizar el acceso a los recursos económicos en el ámbito de las EERR

De las diferentes intervenciones de los participantes en la mesa se podrían extraer los siguientes puntos de interés:



De izquierda a derecha: Dr. Álvaro Hidalgo Vega, Dª. Ana Pastor Julián, Dª. Soledad Cabezón Ruiz, D. Javier Padilla Bernáldez y el Dr. José Luis Poveda Andrés

Sra. Pastor (Vicepresidenta Segunda del Congreso): En este momento se dan esperas de hasta 4 años para obtener un diagnóstico (existe un 40% de pacientes sin diagnóstico y un 20% en espera de más de 10 años); aproximadamente un 7% de la población mundial sufre una EERR en la actualidad; es necesario actualizar la estrategia hasta llegar a un gran pacto y aumentar la formación especializada; consideración preferente de fármacos con una financiación adecuada y sostenible; mejorar la atención en la equidad en el acceso a los pacientes al sistema y a los medicamentos (actualización del plan 2014 en la regulación de los MMHH y en las políticas de precios); una mayor incidencia en la humanización de los diferentes procesos y una mayor atención personalizada; un mayor acceso de los pacientes en los procesos de tomas de decisión.

Sra. Cabezón (Hospital Universitario Virgen del Rocío): Necesidad de una mayor visibilidad de la actividad; planteamiento de un nuevo modelo integrador interdisciplinar que reformule el sistema de incentivos; necesidad de un aumento de la inversión en investigación con atención a su eficiencia; necesidad de reducciones en la dificultad de acceso en todos sus aspectos; una mayor coordinación a nivel europeo.

Sr. Padilla (Más Madrid): Necesidad de una mayor coordinación entre los niveles estatal y autonómico; una atención a la investigación sobre el aspecto de los cuidados a los pacientes.

Todos: Incertidumbre en la incorporación de los MMHH; acceso y precios a los diferentes niveles, del europeo al local; hipertrofia legislativa (se necesitan avances); mejora en la transparencia a todos los niveles; determinación del valor real de un fármaco (como impacto real en los pacientes); mejora del tiempo que se tarda en incorporar un fármaco; principio de igualdad territorial; incorporación de asociaciones de pacientes en las políticas de medicamentos.

MESA 2

Necesidades no cubiertas de los pacientes con EERR

T. Marín como moderadora, introdujo el tema de la mesa.

Sr. De la Riva (FEDER): Muy escasas investigaciones públicas; bajas tasas de diagnósticos (40% de pacientes sin diagnóstico); España es el único país de la UE sin una especialidad de Genética Clínica; tratamientos: escasez de medicamentos, alto porcentaje de pacientes que consideran inadecuado su tratamiento, inequi-



De izquierda a derecha: D. Santiago de la Riva Compadre, Dra. Ana Camacho Salas, Dra. Mª Jesús Sobrido Gómez y Dª. Mª Teresa Marín Rubio

dades en el acceso a los tratamientos; medicamentos: un 44% aprobados en España y acceso desigual dentro del país (la atención sanitaria no puede depender del código postal de residencia); precios elevadísimos en tratamientos con terapias avanzadas; necesidad de un abordaje terapéutico integral; importancia del empoderamiento de los pacientes en las mejoras de los últimos 10 años.

Dra. Camacho (Presidente del SENEP): La atención neurológica en las EERR en pacientes niños y adultos; falta de formación en algunas especialidades médicas; importancia pero escaso desarrollo de los CSUR; financiaciones finalistas: existen leyes y herramientas pero falta una mayor coordinación.

Dra. Sobrido (Sociedad Española de Neurología SEN): Agilización del diagnóstico y de la estructura asistencial, que ha de ser multidisciplinar; mejor desarrollo en las áreas de genética y genómica; mejorar la participación del paciente en la información y en la toma de decisiones: empoderamiento de los pacientes.

Todos: La mesa coincidía en que no funcionan los registros de pacientes. Los códigos son diferentes por autonomías y falta una centralización de datos, ya que solamente disponen de buenos registros algunas asociaciones de pacientes.

MESA 3

Modelos innovadores de financiación en el campo de las EERR

J. Oliva como moderador introdujo el tema de la mesa.

Dr. Gilabert (CSC): Hay que buscar un desafío para un nuevo desarrollo del modelo actual y, para ello, se



De izquierda a derecha: D. Toni Gilabert Perramon (online), D. Juan Carlos Valenzuela Gámez, D. José Martínez Olmos y el Dr. Juan Oliva Moreno

necesitan decisiones desde arriba (políticas); hacia una evaluación ex post de las medidas (decisiones a posteriori); hacia la recentralización del riesgo (minimización de la incertidumbre).

Dr. Valenzuela (SESCAM): Hacia la incorporación de tácticas de otros países; cómo gestionar la incertidumbre clínica y financiera generada en la incorporación de nuevos fármacos; establecimiento de criterios para la fijación de los precios y la financiación de los nuevos fármacos; análisis de la eficiencia en términos de los beneficios a posteriori (resultados).

Sr. Martínez (EASP): Aprobación de los MMHH con criterios diferentes a otros tipos de medicamentos; fortalecimiento del Ministerio de Sanidad (recentralización de algunas decisiones): sacar la decisión de aprobación, financiación y precios de los MMHH del resto de las decisiones.

Todos: Una mayor incorporación de los pacientes en los procesos de decisión.

MESA 4

Retos a nivel de acceso a los MMHH en España

Á. J. García Ruiz (UMA) y **M. Corral** (AELMHU): Continúa el difícil acceso a los MMHH y, para ello, es necesario buscar mejoras en innovación y contar con una mayor participación de los pacientes.

Los moderadores de cada una de las mesas, Á. Hidalgo, J. L. Poveda, T. Martín Rubio, J. Oliva e I. Aranda, presentaron individualmente y/o en conjunto una serie de conclusiones correspondientes a cada una de las mesas en las que participaron.

Las conclusiones de la anterior edición del Curso de Verano de la UCLM, celebrado en el año 2021, se refirieron principalmente a la incidencia de la COVID-19 en el desarrollo de los tratamientos para las EERR y los MMHH. Este año se ha hecho ya un resumen de los logros alcanzados en una sanidad con menores ataduras sanitarias e institucionales.

Siguen preocupando algunas necesidades, tales como la realización de más ajustes, la incorporación y formación de nuevos profesionales, una mayor participación de los pacientes, la equidad en el acceso, el cribado y el establecimiento de medidas para bajar los precios como algunas de las más urgentes. Se considera que la experiencia habida con las vacunas frente a la COVID-19 no se ha aprovechado aún con éxito en la introducción de los MMHH.

Haga clic, para acceder al vídeo resumen: https://vimeo.com/754633699



De izquierda a derecha: D. Girisha Fernando, Dª. Marian Corral López, Dr. Antonio J. García Ruiz, Dr. José Luis Poveda Andrés y D. Isaac Aranda Reneo

Entrevista a JAVIER GARCÍA CASTRO



Jefe de la Unidad de Biotecnología Celular IIER - Instituto de Salud Carlos III

El 80% de las enfermedades raras están causadas por algún gen alterado o mutado. ¿Qué papel cree que tienen las terapias avanzadas en el abordaje de las enfermedades raras?

Las terapias avanzadas son el último baluarte que tenemos ahora para tratar las enfermedades raras. La mayoría de ellas están causadas por una mutación, es decir, por un gen que se ha alterado. Con las terapias avanzadas, especialmente con la terapia génica, aunque también con la terapia celular, podemos introducir ese gen, pero su versión sana para que restaure las funciones que haya perdido el paciente debido a su enfermedad. Creemos que este tipo de terapias va a ser parte del futuro inmediato para el tratamiento de las enfermedades raras con esa base genética.

¿En qué líneas está trabajando el ISCIII relacionadas con las EERR? ¿Cuáles son los principales desafíos a los que se enfrenta?

El Instituto de Salud Carlos III consta de varios centros o institutos de investigación. Uno de ellos es el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), que como su nombre indica, está especializado en este tipo de patologías. Dentro de IIER tenemos muchas líneas de investigación, hacemos investigación desde el momento del diagnóstico hasta la terapia. También hacemos mucho énfasis en acumular muestras (biobancos) para hacer estudios tanto propios como de otras entidades, llevamos registro de enfermedades, hacemos estudios epidemiológicos y también tenemos un programa de pacientes no diagnosticados, de tal manera que si hay pacientes que superan el tipo de enfermedad pero no saben cuál es esa enfermedad o qué gen tienen mutado, lo que hacemos es leer completamente el genoma de ese paciente para poder saber si ya es una de las miles de enfermedades raras descritas o tienen una mutación nueva que no ha sido descrita.

¿Disponen ya de algunos resultados? ¿Cómo ve el futuro?

Lo que más llama la atención es la cantidad de pacientes no diagnosticados y que ahora ya tienen un diagnóstico. Esos pacientes han estado durante años sin un diagnóstico, sin conocer qué es lo que les pasa, cuál es su enfermedad y nosotros le damos esa solución. E igualmente, en el apartado traslacional también tenemos abiertos ensayos clínicos para el desarrollo de nuevas terapias, principalmente basadas en terapias avanzadas para este tipo de patologías.

En cuanto al futuro, se ha de avanzar mucho en el trabajo en red, en red de bancos, en red de diagnóstico y en red para el registro de patologías y para desarrollar nuevos tratamientos.

Entrevista a SOLEDAD CABEZÓN



Cardióloga del Hospital Universitario Virgen del Rocío

Exeurodiputada PSOE de la Comisión de Salud del Parlamento Europeo.

Usted que cuenta con bagaje tanto político como clínico, ¿qué grandes logros destacarías en cada uno de estos dos ámbitos en relación con las EERR?

En primer lugar, yo creo que lo más importante que se ha conseguido en este ámbito es la visibilidad de la existencia de personas que sufren enfermedades poco prevalentes. Son personas que tienen un padecimiento en muchas ocasiones grave y con una afectación de su calidad de vida muy importante. Esa visibilidad yo creo que es el principal logro.

Desde el punto de vista legislativo, se ha puesto en la agenda y se hicieron iniciativas en el año 2000 con el reglamento para investigar en este ámbito medicamentos para estas enfermedades. También la directiva de Sanidad transfronteriza en el año 2000, pero ha hecho que se ponga en la agenda legislativa esta prioridad.

Por lo tanto, yo creo que esos han sido los grandes logros, que se encuentra en la agenda y que a día de hoy tiene visibilidad.

¿Qué papel cree que puede tener la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras?

A nivel nacional, lo más importante es coordinar, compartir y la equidad para que toda la ciudadanía tenga los mismos recursos porque donde hay menos población

hay más dificultad para acceder a los recursos. Estamos hablando de centros de referencia y España lidera 279 centros, que es un número muy importante, pero hay una concentración en Madrid, Cataluña y Andalucía, y todo el mundo debería poder acceder a esos centros. Por lo tanto, yo creo que lo más importante es la coordinación y garantizar esa equidad. Por supuesto, seguir invirtiendo en más recursos, pero sobre todo garantizar la equidad.

¿Sería deseable trabajar de manera conjunta con las Redes Europeas de Referencia? ¿Cómo cree que se podría avanzar en ese sentido?

Yo creo que es fundamental, no deseable. Todo lo que sea trabajar desde Europa es crucial. Esa masa crítica que necesitamos en conocimiento, en pacientes, en recursos, tiene que venir de la mano de aunar todos los recursos a nivel europeo. Por lo tanto, yo creo que es muy necesario trabajar desde Europa y, por supuesto, enlazarnos con toda esa red de centro europeo.

Entrevista a JOSÉ MARTÍNEZ OLMOS



Profesor de Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP)

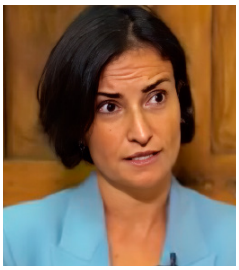
El acceso real a las innovaciones terapéuticas está ligado a los modelos de financiación, ¿qué retos destacaría?

Un reto importante es mejorar el acceso porque la financiación de los nuevos medicamentos para enfermedades raras tiene el inconveniente del coste y la incertidumbre del avance terapéutico. Entonces, los retos son fundamentalmente agilizar la innovación y luego evaluar el coste ajustado por valor. Los modelos tienen que ir fundamentalmente ligados a ver qué valor aporta el medicamento, pero agilizando de una manera rápida el acceso de la innovación en medicamentos para enfermedades raras.

En cuanto a la financiación de MMHH y ultrahuérfanos, ¿qué esquemas cree que son los más adecuados para facilitar el acceso a los mismos?

En el caso de España, mi opinión es que debería de ser una financiación básicamente centralizada. El presupuesto de medicamentos para enfermedades raras debería ser básicamente estatal, aunque pueda haber una participación en la financiación de las comunidades autónomas. Creo que habría que quitar a los gestores y a las comunidades autónomas la responsabilidad del coste que puede tener el acceso y que sea el Gobierno el que negocie los procedimientos para la incorporación rápida de los medicamentos y luego reevalúe si hay que redefinir el coste de ello.

Entrevista a MARIÁN CORRAL LÓPEZ



Directora de la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU)

¿Cómo podemos mejorar el porcentaje de medicamentos autorizados por la EMA? ¿Cuál cree que es el mayor reto que existe actualmente para acceder a los MMHH en España?

La investigación farmacéutica atraviesa un momento inmejorable, sobre todo en un campo tan complejo como el de las enfermedades raras. De hecho, según los datos del II Informe sobre Ensayos Clínicos en Enfermedades Raras, elaborado por AELMHU, en 2021 España alcanzó un máximo histórico de Ensayos Clínicos en Enfermedades Raras, con 225 estudios autorizados.

Sin embargo, de un tiempo a esta parte, se está produciendo la paradoja de que mientras aumenta la inversión en investigación por parte de la industria cada vez se ralentiza más el acceso a la innovación para los pacientes en nuestro país, lo que podría acabar alejando el interés por introducir nuevas terapias en España.

Actualmente, solo un 43% de los medicamentos huérfanos aprobados para comercialización en la UE está financiado en España. Además, el tiempo de espera para lograr una decisión de precio y reembolso en nuestro país supera los 26 meses.

La diferencia es que en países de nuestro entorno se da un acceso prioritario a este tipo de medicamentos, mientras que en España se trata a todos los medicamentos y enfermedades por igual, basando su financiación en la mayoría de los casos solo en criterios de coste y eficiencia.

Por ello, desde AELMHU consideramos que uno de los mayores retos es conseguir que la apuesta por la investigación tenga un reflejo directo en la disponibili-

dad de los tratamientos para los ciudadanos españoles, reduciendo así la actual desigualdad en el acceso que existe con respecto a otros países de nuestro entorno.

Nuestro país debería ser capaz de simplificar los procesos de aprobación como hacen otros países de nuestro entorno. Sobre todo, porque la eficacia de los medicamentos huérfanos ya ha sido acreditada por la Agencia Europea del Medicamento.

¿Qué tipo de medidas podrían implementarse para solventarlo?

Tal y como hemos trasladado al Ministerio de Sanidad en varias ocasiones a lo largo de los últimos años, y más recientemente en la consulta pública para la reforma de la Ley de garantías y uso racional del medicamento, consideramos que sería muy oportuno seguir profundizando en numerosos aspectos como el reconocimiento del valor económico y social que aporta la investigación farmacéutica en enfermedades raras.

Por el tipo de patologías que tratan, los MM.HH. no pueden ser objeto de los datos de evidencia clínica y los criterios de evaluación económica que son aplicables a los tratamientos para enfermedades más prevalentes. Además, las necesidades no cubiertas que estos medicamentos vienen a abordar requieren de un abordaje precoz.

Entre nuestras propuestas estarían, entre otras: agilizar el acceso para los pacientes con EE.RR., incorporar la perspectiva del paciente y el clínico en la evaluación de los tratamientos, asegurar la equidad en el acceso entre las diferentes comunidades autónomas, aumentar la dotación a la AEMPS para que pueda desarrollar su labor con agilidad y garantías, etc.

Entrevista a JUAN CARLOS VALENZUELA



Coordinador regional de Farmacia

Servicio de salud de Castilla – La Mancha (SESCAM)

¿Cuáles son los retos a futuro a los que nos enfrentamos en el ámbito de la financiación de terapias dirigidas a enfermedades raras?

El primer desafío de los modelos innovadores para la financiación de enfermedades raras va a ser gestionar la incertidumbre tanto clínica como financiera, que es propia de este tipo de enfermedades. Para ello necesitamos una regulación normativa que favorezca acuerdos innovadores que sean especiales y flexibles de precio y financiación en casos excepcionales en los que se pueda argumentar la incertidumbre que hay en este tipo de medicamentos.

La Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica obtuvo el Premio de la II Edición al Protagonista del Año en Enfermedades Raras con el proyecto IMPaCT Genómica: Medicina de precisión



Ángel Carracedo recibe el premio que le entrega Ana Pastor.

El programa IMPaCT, cuya misión es establecer los pilares para facilitar el despliegue efectivo de Medicina de Precisión en el Sistema Nacional de Salud en donde las enfermedades raras son el principal protagonista, obtuvo el Premio al Protagonista del Año 2022 en EERR. Ángel Carracedo, coordinador de IMPaCT Genómica subió a recoger el premio que D. ª Ana Pascual, vicepresidenta segunda del Congreso de los Diputados y secretaría Ejecutiva de Sanidad del Partido Popular, le hizo entrega.

El Plan Estratégico de IMPaCT se configura alrededor de tres ejes estratégicos con orientación a la Medicina de Precisión: Medicina Predictiva, Ciencia de Datos y Medicina Genómica y dos líneas transversales: la ética e internacionalización, que son comunes a los tres programas.

IMPaCT Genómica promueve el establecimiento de una infraestructura cooperativa distribuida en varios nodos para la realización de estudios genéticos de alta complejidad, en este momento en pleno funcionamiento 3

de ellos (CNAG en Barcelona, Nasertic en Navarra y la Fundación Pública de Medicina Xenómica en Galicia).

Configurada en varios paquetes que trabajo, la acción más importante se centra en enfermedades raras y pretende dar ayudar en el diagnóstico de casos sin resolver a través de pruebas genómicas de alta complejidad (genomas completos, transcriptomas, análisis funcionales, etc.).

En experiencias previas similares en las que se basa el programa y con los datos iniciales se consigue un porcentaje superior al 30% de diagnósticos en casos de enfermedades raras de origen genético donde el resultado había sido negativo.

Entrevista a ÁNGEL CARRACEDO



Director. Grupo de Medicina Genómica- CIBERER- Universidad de Santiago de Compostela.

Director. Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica - Servicio Gallego de Salud (SERGAS)

Es una alegría haber recogido este premio al proyecto IMPaCT, iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

¿Qué es el proyecto IMPaCT Genómica? ¿Cuáles son los objetivos?

Este proyecto es la base estructural de la medicina personalizada en el país, en la que se está haciendo una inversión enorme. Una parte importante de la medicina personalizada es también el diagnóstico y funcionamiento de las enfermedades raras. La parte que yo lidero pretende crear una gran estructura de centros de secuenciación de altas capacidades en el país. En este momento hay tres: Barcelona, Navarra y Santiago. No se pretende cubrir la cartera de servicio, ya que cada comunidad tiene que afrontar los diagnósticos, sino realizar en condiciones de equidad más allá del diagnóstico habitual de modo que pacientes no diagnosticados donde no se ha encontrado una causa pero que es muy probable un problema genético, se pueda encontrar haciendo secuenciación a grande escala de genomas completos, transcriptoma, y para eso se hizo una red enorme en todo el país en la que participan más de mil personas para intentar facilitar el diagnóstico de las personas y que todos esos datos vayan a bases de datos internacionales para facilitar el futuro del diagnóstico.

¿Qué hito destacaría dentro de los últimos avances producidos en la investigación científica dentro del ámbito de las EERR?

El primero, que afecta muchísimo al diagnóstico, son los avances en secuenciación de nueva generación, es decir, la secuenciación paralela masiva. El hecho de que podamos secuenciar genomas enteros a una velocidad y con una con una capacidad que no teníamos hasta ahora ha mejorado mucho el diagnóstico, al igual que los avances en informática para poder extraer toda esa información y poder diagnosticar mejor. El segundo hito serían los avances en terapia génica celular que han posibilitado nuevas terapias y que están siendo también una revolución. Yo creo que quizás son los hitos más importantes desde el punto de vista científico, unido también a una serie de avances estructurales y de organización que también son importantes.

¿Cómo valora la investigación que se está desarrollando actualmente en España y en el ámbito internacional sobre terapias avanzadas? ¿Cómo podría mejorarse?

En España se organiza a través de un Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). El CIBER de enfermedades raras, formado por más de 50 grupos de investigación y más de 500 investigadores de élite, lo dirige el doctor Pablo Lapunzina. En este centro hay un buen apoyo y un excelente nivel de investigación.

También está el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC) donde todos los países están coordinados para poder unir esfuerzos, no solaparlos y compartir bases de datos. Yo creo que la investigación que se hace en España es excelente.

¿Qué considera que debería abordarse con prioridad en el SNS para introducir a estas nuevas terapias?

España es el único país del mundo desarrollado, incluido el mundo en vías de desarrollo y desde luego, el único europeo que no tiene la especialidad de genética clínica. Eso es un handicap muy grande en la formación y representa que hay una formación muy irregular en las distintas partes del país. Unido a que, a que hay realmente hay una dispersión y esto afecta muchísimo, muchísimo al diagnóstico y al asesoramiento genético. Creo que es la parte más importante que hay que abordar con diferencia.

newsRARE

Revista de divulgación científica sobre Enfermedades Raras

¡SÍGUENOS EN REDES SOCIALES!



ÍNDICE

INDICE

Esta revista podrá ser descargada en formato .PDF desde: www.newsrare.es

Síguenos en:

twitter: @revistanewsRARE

instagram: https://www.instagram.com/revistanewsrare/

facebook: https://www.facebook.com/revistanewsrare/

ALIANZAS

UCLM GiES Grupo de Investigación en Economía y Salud

PATROCINADORES

ALEXION AstraZeneca Rare Disease

CSL Behring

CSL Vifor

Roche

IPSEN Innovation for patient care

Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

Jazz Pharmaceuticals

ucb Inspired by patients. Driven by science.

ÍNDICE