Fundación weber

VOL 9 - NÚM 1 - ABRIL 2024

newsRARE

Revista de divulgación científica sobre Enfermedades Raras



ENFERMEDADES RARAS

EDITORIAL
Julio Mayol
Innovación y enfermedades raras
PAG 4

ARTÍCULO EN PROFUNDIDAD
Irene Fernández y Carlos Dévora
Innovación terapéutica en las enfermedades raras
PAG 6

BARÓMETRO newsRARE
Innovación terapéutica en el ámbito de las EERR
PAG 22

REVISIÓN DE ARTÍCULOS
Alberto Jiménez Morales
Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada
PAG 27

ENTREVISTAS
Javier Ventosa Rial
Subdirector Xeral de Atención Sociosanitaria e innovación Asistencial, Direccion Xeral de Maiores e Atención Sociosanitaria. Conselleria de Política Social e Xuventude, Xunta de Galicia PAG 29

Eduardo Tizzano Ferrari
Jefe de Pediatría y director del Área de Genética Clínica y Molecular del Hospital Vall d'Hebron. Jefe del Grupo de Medicina Genética del Instituto de Investigación Vall d'Hebron
PAG 32

María Vieito Villar
Oncóloga e investigadora clínica en la Unidad de Investigación de Terapia Molecular del Cáncer-CaixaResearch, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona
PAG 37

EDITOR
Dr. Álvaro Hidalgo Vega
Catedrático de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).
Presidente de la Fundación Weber

EDITOR ASOCIADO
Dr. José Luis Poveda Andrés
Director Gerente del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

CONSEJO DE REDACCIÓN
D.ª Alexandra Ivanova. General Manager. Vivactis Weber
D.ª Néboa Zozaya. Directora de Health Affairs & Policy Research. Vivactis Weber
D.ª Elena Mérida. Coordinación editorial. Vivactis Weber
D.ª Marta Romero. Coordinación multimedia. Vivactis Weber

CONSEJO EDITORIAL

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

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

D.ª 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

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

Dra. Itziar Astigarraga Aguirre. Jefa de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de 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. Reyes Abad Sazatornil. Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet

D. Roberto Saldaña Navarro. Director de Innovación y participación ciudadana en la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI)

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

EDITORIAL: Fundación Weber
C/ Moreto, 17
28014 Madrid (España)
COORDINACIÓN EDITORIAL Y MULTIMEDIA:
Elena Mérida y Marta Romero
weber@weber.org.es
DISEÑO GRÁFICO
Luis Alberto Martín

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.9-1

newsRARE
VOL 9 | NÚM 1 | ABRIL 2024

ÍNDICE

4 | EDITORIAL
Innovación y enfermedades raras

6 | EN PROFUNDIDAD
Innovación terpéutica en las enfermedades raras

22 | BARÓMETRO newsRARE

27 | REVISIÓN DE ARTÍCULOS

29 | OPINIÓN

41 | EN PRIMERA PERSONA

56 | SOCIEDADES CIENTÍFICAS

60 | HUMANIZACIÓN

65 | COLABORACIÓN PÚBLICO PRIVADA

69 | ACTUALIDAD

80 | OBSERVATORIO

Editorial

INNOVACIÓN Y ENFERMEDADES RARAS

JULIO MAYOL

Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid
y jefe de Sección de Cirugía del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Las enfermedades raras (EERR), que se definen como aquellas caracterizadas por su baja prevalencia pero alta diversidad, presentan retos únicos que, históricamente, han complicado su abordaje tradicional dentro de los sistemas de salud. La complejidad inherente a estas condiciones, muchas de las cuales son de origen genético y requieren un diagnóstico preciso y tratamientos altamente especializados, ha impulsado la necesidad de buscar soluciones innovadoras que puedan trascender las limitaciones actuales.

Los avances en el conocimiento científico y la tecnología han abierto nuevas vías para abordar las EERR, desde el desarrollo de terapias génicas hasta la aplicación de la inteligencia artificial, que permiten mejorar la precisión diagnóstica. Sin embargo, la innovación en este campo no se limita solo a los avances tecnológicos y terapéuticos; también abarca la evolución de los modelos de atención sanitaria, la cultura de colaboración entre los diversos actores involucrados y el marco normativo que facilita el acceso a nuevos tratamientos.

En este escenario, la cooperación internacional en investigación representa un pilar fundamental. Las EERR no conocen fronteras y afectan a personas en todos los rincones del mundo, lo que hace imprescindible la colaboración entre países, instituciones y organizaciones para compartir conocimientos, recursos y tecnologías avanzadas. Esta cooperación permite no solo acelerar el desarrollo de terapias innovadoras sino también compartir estrategias exitosas de diagnóstico y tratamiento, multiplicando así las oportunidades de avance científico y terapéutico para beneficio de los pacientes a nivel global.

En cuanto a la eficiencia en el uso de recursos de salud, hay que pasar a un modelo basado en valor, tanto personalizado como social. Para ello, es crucial adoptar enfoques que prioricen intervenciones de alto valor, eliminando prácticas redundantes o ineficaces que no aportan beneficio al paciente ni al sistema de salud. La innovación en este ámbito debe orientarse en la optimización de procesos diagnósticos y terapéuticos, y aprovechar la tecnología para mejorar la precisión y la personalización del tratamiento. Implementar sistemas de salud inteligentes que utilicen los datos para apoyar las decisiones clínicas puede significar un uso más racional de los recursos, evitando tratamientos innecesarios y concentrándose en aquellos que realmente mejoran la calidad de vida de los pacientes con EERR.

La adaptación de soluciones innovadoras a las condiciones y desafíos regionales es también esencial. Las diferencias en infraestructura de salud, acceso a tecnologías y contexto socioeconómico entre regiones demandan que las innovaciones sean flexibles y se ajusten a las necesidades locales. Por ejemplo, en áreas con recursos limitados, la telemedicina y la inteligencia artificial generativa pueden ser herramientas valiosas para proporcionar acceso a diagnóstico y asesoramiento médico especializado. Comprender y respetar las particularidades regionales no solo facilita la implementación de soluciones innovadoras, sino que también asegura que estas sean efectivas y sostenibles a largo plazo de una manera ética.

Finalmente, la concienciación pública y la visibilización de las EERR son fundamentales para garantizar la protección de los derechos de los pacientes. Las estrategias de concienciación deben ir de la mano de campañas educativas que informen a la sociedad sobre la existencia y complejidad de estas enfermedades, para desmontar prejuicios y promover una cultura de inclusión. La implementación de políticas públicas que reconozcan y protejan los derechos de los pacientes con EERR es crucial. Se debe considerar el acceso a tratamientos innovadores y soporte socioeconómico. La colaboración entre organizaciones de pacientes, instituciones educativas y medios de comunicación es vital para amplificar el mensaje y fomentar una participación de la sociedad en el apoyo a los afectados por EERR. Solo así se puede construir un entorno que esté informado sobre estas condiciones y que también esté comprometido activamente en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y en la protección de sus derechos fundamentales.

PREMIO PROTAGONISTA DEL AÑO 2024

Este premio se otorga a las organizaciones, asociaciones de pacientes y resto de instituciones que han contribuido en la mejora de la asistencia sanitaria y gestión de pacientes con EERR



ABIERTO EL PLAZO PARA PRESENTAR CANDIDATURAS

(Plazo abierto hasta el 31 de julio de 2024)


Fundación Weber newsRARE

IV PREMIO DE PROTAGONISTA DEL AÑO EN ENFERMEDADES RARAS 2024

FORMULARIO DE SOLICITUD

TÍTULO DEL PROYECTO/INICIATIVA

JUSTIFICACIÓN DE LA RELEVANCIA (máximo 500 palabras)

Formulario de solicitud


Fundación Weber newsRARE

IV PREMIO PROTAGONISTA DEL AÑO EN ENFERMEDADES RARAS 2024

BASES DEL PREMIO

OBJETIVO

CANDIDATOS

CARACTERÍSTICAS DEL

PROCEDIMIENTO Y PLAZO DE SOLICITUD

- Datos de la entidad participante y del coordinador de la iniciativa
- Título de la iniciativa
- Justificación
- Objetivos planteados
- Material y métodos

Bases de la convocatoria

Convoca: newsRARE

Con el apoyo de: Fundación Weber

Para más información
fundacion@weber.org.es

INDICE

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES RARAS

IRENE FERNÁNDEZ Y CARLOS DÉVORA

Departamentos de Health Affairs & Policy Research y Health Economics & Market Access



Estamos en una era de oportunidades sin precedentes para transformar los descubrimientos científicos en tratamientos más efectivos para los pacientes con enfermedades raras (EERR). Aunque el panorama científico está evolucionando rápidamente, gracias a los enfoques terapéuticos innovadores, en la actualidad menos del 5% de las más de 7.000 EERR conocidas cuentan con un tratamiento eficaz, lo que destaca la necesidad urgente de seguir avanzando en este campo[1].

El acceso a nuevos tratamientos eficaces ha logrado avances terapéuticos revolucionarios en el ámbito de las EERR, especialmente en los casos de dolencias crónicas y degenerativas que comprometen la vida de los pacientes sin otras opciones terapéuticas. En estos casos, disponer de un

tratamiento puede marcar una diferencia significativa en la trayectoria de la enfermedad, reduciendo tanto la morbilidad como la mortalidad asociada y mejorando sustancialmente la calidad de vida del paciente[2–4].

La innovación terapéutica en EERR abarca distintos enfoques, entre los que destaca el uso de la inteligencia artificial (IA) para avanzar en el diseño del tratamiento centrado en el paciente; la aplicación de la medicina de precisión para obtener un mayor entendimiento de las causas de la enfermedad y un objetivo terapéutico más personalizado y eficaz y el reposicionamiento de fármacos, que implica la búsqueda de nuevas indicaciones y dianas terapéuticas para fármacos ya conocidos que puedan tener el potencial de abordar necesidades médicas no cubiertas en EERR[5–7].

A lo largo de este artículo, exploraremos el panorama actual de los medicamentos aprobados para EERR, destacando los avances terapéuticos que han tenido un impacto significativo en el tratamiento de estas enfermedades y se abordarán diferentes enfoques terapéuticos innovadores, enfatizando en el crucial papel de la medicina de precisión, la IA y los medicamentos innovadores como las terapias avanzadas. Además, se analizarán estrategias de reposicionamiento de fármacos; todo ello, incluyendo ejemplos de cada uno de estos enfoques en la práctica clínica, con el fin de facilitar una mayor comprensión.

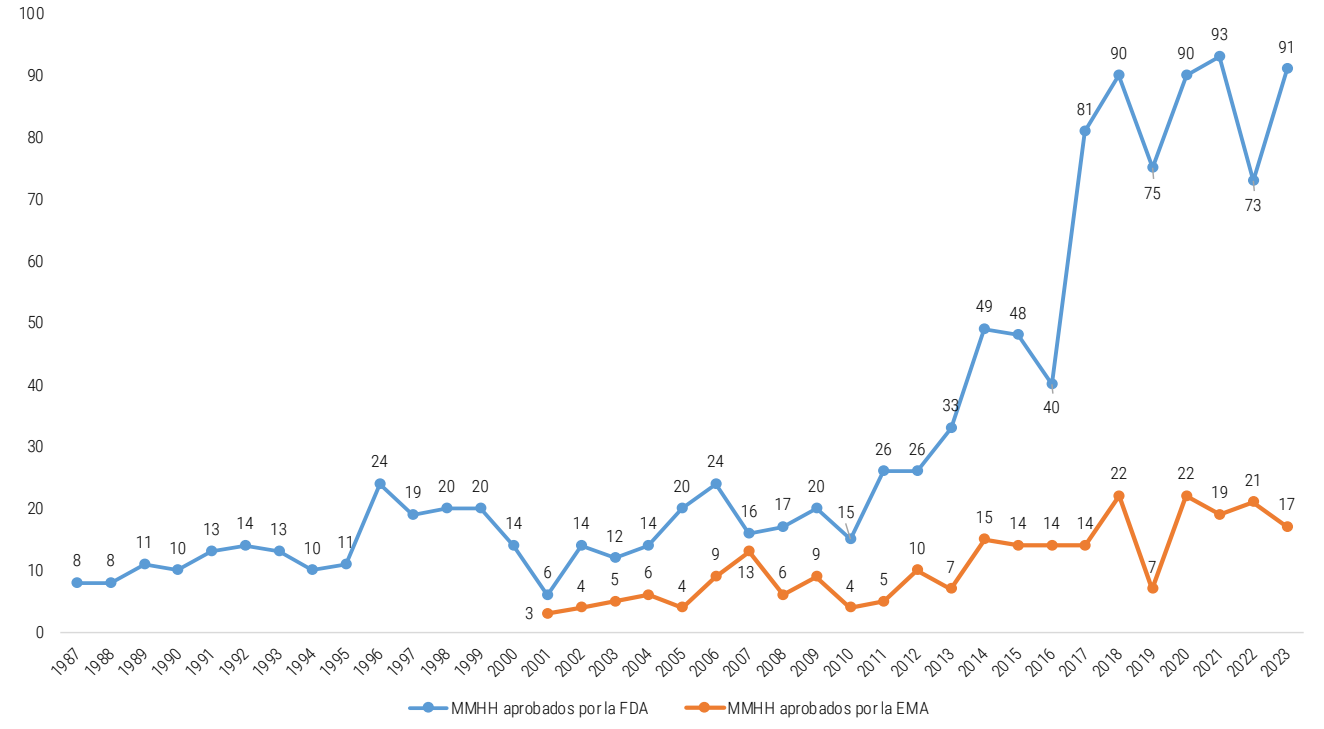
PANORAMA DE LOS MEDICAMENTOS APROBADOS PARA LAS EERR

El número anual de medicamentos huérfanos (MMHH) aprobados ha seguido una tendencia claramente creciente a lo largo de las últimas décadas, que se ha acelerado en los últimos años, especialmente en Estados Unidos (Figura 1).

En general, el camino hacia la aprobación de tratamientos es el mismo tanto para las EERR como para otras enfermedades más frecuentes y consiste en desvelar los mecanismos de la patología de cara a encontrar dianas biológicas oportunas y desarrollar fármacos. Sin embargo, el primer paso hacia el desarrollo de medicamentos, es decir, el conocimiento de los mecanismos patológicos, solo se ha dado en unas 1.000 de todas las EERR identificadas hasta la fecha (más de 7.000)[15].

Las terapias aprobadas para EERR comprenden distintas modalidades terapéuticas que difieren en

FIGURA 1. HISTÓRICO DE LAS APROBACIONES ANUALES DE MMHH POR PARTE DE LA FDA (PERIODO 1987-2023) Y LA EMA (PERIODO 2001-2023)



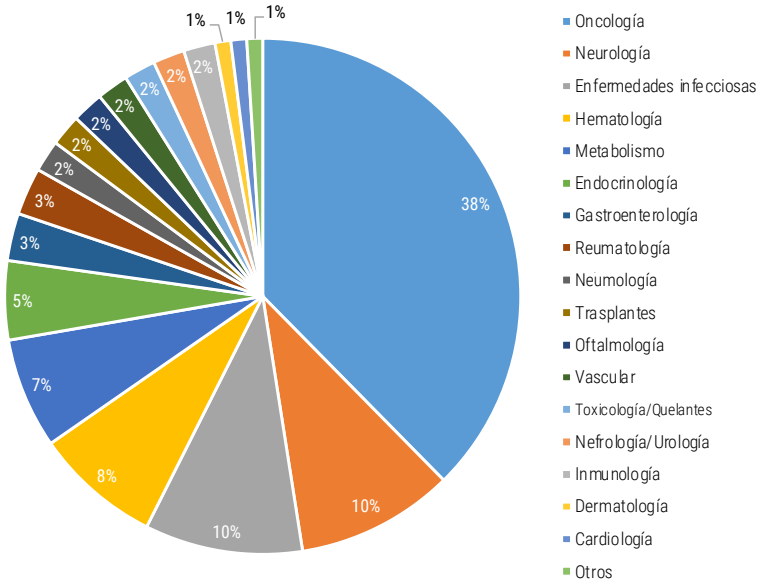
Abreviaturas: ***EMA:*** *European Medicines Agency;* ***FDA:*** *Food and Drug Administration;* ***MMHH:*** *medicamentos huérfanos.*

Fuente: *elaboración propia a partir de Tambuyzer et. al (2021)[8]; EMA (2019-2023)[9–13] y FDA (2023)[14].*

su capacidad para dirigirse a los mecanismos moleculares de la enfermedad, abarcando diversas dianas biológicas y mecanismos de acción. Entre ellas, se han aprobado principalmente moléculas químicas, seguido de terapias génicas y celulares y, en menor medida, anticuerpos[8].

Dentro de los MMHH disponibles, la aprobación de medicamentos *first in class* o primeros de clase, es decir, que cuenten con mecanismos de acción diferentes a los de las terapias existentes, lo que supone una innovación terapéutica para los pacientes con EERR. Durante la última década, los MMHH han pasado a representar la mitad o más de los medicamentos primeros de clase totales en Estados Unidos (Figura 2).

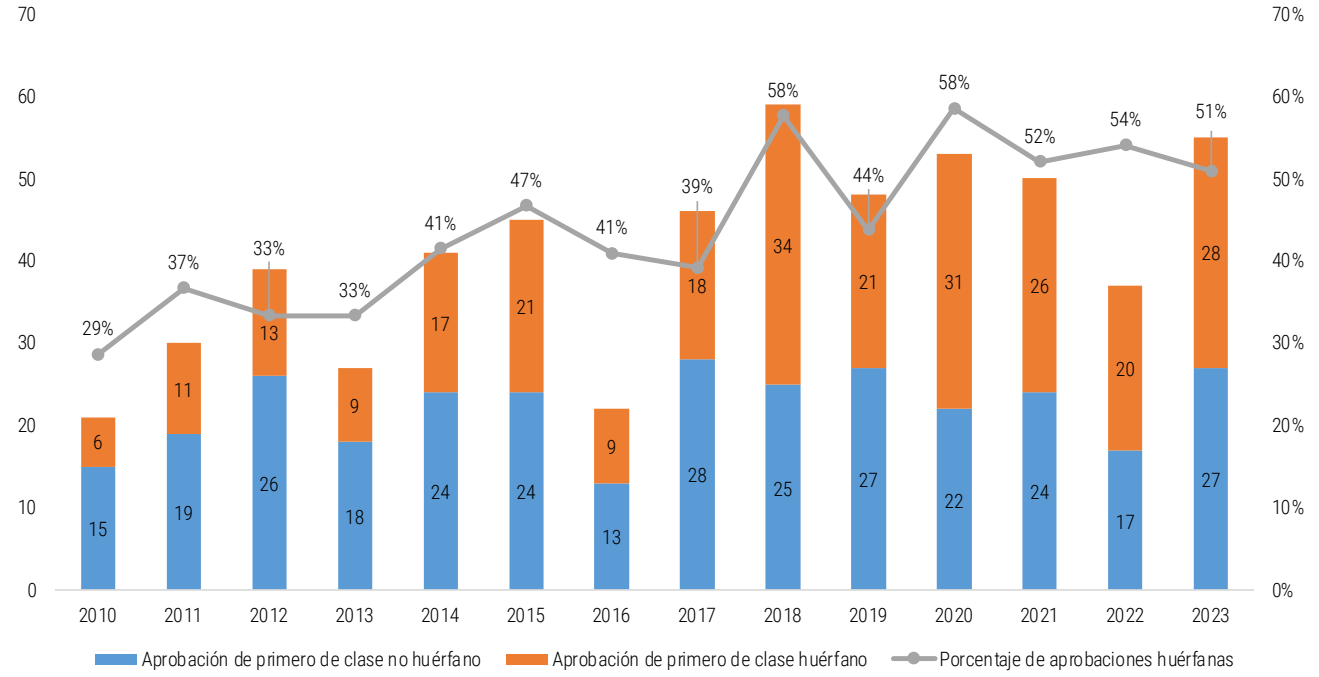
FIGURA 3. APROBACIONES DE MMHH POR LA FDA (PERIODO 1983-2022), POR ÁREA TERAPÉUTICA



Nota: *"Otros" incluye ortopedia, obstetricia y ginecología, otorrinolaringología y nutrición.*
Fuente: *adaptado de Fermaglich y Miller (2023)[19].*

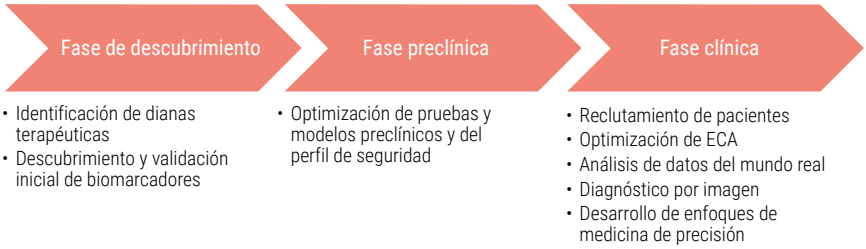
Además, existen determinadas áreas terapéuticas donde se ha registrado un mayor aumento del número de MMHH autorizados, como es el caso de la oncología, que supone más de un tercio del total de dichas autorizaciones en los últimos años (Figura 3). En Europa, también se observa esta tendencia, con más de la mitad de los MMHH aprobados hasta agosto 2021 en la categoría de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores[18].

FIGURA 2. PROPORCIÓN DE MEDICAMENTOS PRIMEROS DE CLASE APROBADOS POR LA FDA (PERIODO 2010-2023)



Fuente: *elaboración propia a partir de Jo Lee (2023)[16] y FDA (2023)[17].*

FIGURA 4. APLICACIONES DE LA IA EN EL PROCESO DE DESARROLLO DE LOS MEDICAMENTOS



Abreviaturas: ***ECA:*** *ensayos clínicos aleatorizados.*
Fuente: *Wojtara et al. (2023)*[20].

ENFOQUES TERAPÉUTICOS INNOVADORES EN EERR

En este apartado, exploraremos diversos enfoques terapéuticos innovadores y su impacto en el abordaje de las EERR. Cada uno de estos enfoques representa una prometedora vía para abordar las necesidades médicas no cubiertas de los pacientes con EERR.

Inteligencia artificial

Los avances en la aplicación de la IA como herramienta analítica estándar para el descubrimiento científico tienen un gran potencial en el ámbito de las EERR, contribuyendo en todas las fases de desarrollo de los medicamentos, desde las fases de descubrimiento, hasta las fases preclínica y clínica (Figura 4).

La IA de primera generación se centra en sugerir decisiones clínicas mediante el análisis de grandes conjuntos de datos con los que desarrolla algoritmos para facilitar a los profesionales sanitarios el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con EERR. No obstante, un desafío principal en el contexto de este conjunto de enfermedades es la escasez de datos iniciales, lo que limita su utilidad[20].

La llegada de la IA de segunda generación ha marcado un avance significativo, al superar las limitaciones de las herramientas de IA de primera generación, ofreciendo una solución integradora a los principales problemas que se plantean durante la gestión de pacientes con EERR, con el objetivo de superar las barreras actuales en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes (Tabla 1).

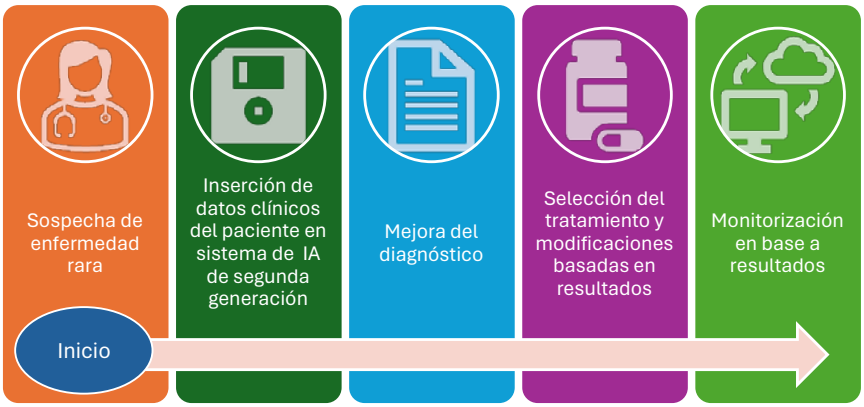
Cuando existe una sospecha de enfermedad rara, se incorporan al sistema los datos clínicos del paciente y se analizan "indicios clínicos", que suelen pasar desapercibidos cuando los pacientes se encuentran en un estadio precoz de la enfermedad, donde las manifestaciones clínicas son más leves; ello permite una intervención temprana y la prevención del deterioro clínico, reduciendo los costes a largo plazo asociados a estos pacientes. El algoritmo ajusta el tratamiento inicial y realiza modificaciones basadas en los resultados de cada paciente, adaptándose a los distintos grados evolutivos de la enfermedad y a la respuesta al tratamiento de forma

TABLA 1. CONTRIBUCIÓN DE LOS SISTEMAS DE IA DE SEGUNDA GENERACIÓN A LA SUPERACIÓN DE LAS PRINCIPALES BARRERAS EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EERR

PRINCIPALES BARRERAS EN EL MANEJO DE EERR		SOLUCIONES CON SISTEMA IA DE SEGUNDA GENERACIÓN
Diagnóstico	• Diagnóstico tardío • Diagnóstico erróneo • Falta de herramientas válidas para el diagnóstico	• Un sistema que identifica parámetros clínicos que ayudan al diagnóstico precoz. • Identificación de pacientes basada en la presentación inicial, los síntomas registrados, el tratamiento prescrito y las complicaciones desarrolladas. • Identifica a los pacientes que no responden a la terapia (pacientes que probablemente incurran en elevados costes sanitarios).
Tratamiento	• Pérdida de la eficacia con el tratamiento a largo plazo • Baja adherencia terapéutica	• Un sistema de tres niveles que ayuda a prevenir la pérdida de respuesta a las terapias y aumenta la adherencia de pacientes y cuidadores.
Seguimiento	• Falta de parámetros válidos para el seguimiento • El bajo número de pacientes impide el diseño de parámetros de resultados estadísticamente significativos	• Algoritmo diseñado para validar resultados clínicamente significativos por parte de los profesionales y pacientes. • Un algoritmo basado en concepto n = 1 que adapta la terapia y el seguimiento a cada paciente. • Un sistema dinámico que se actualiza continuamente en función de los comentarios de los pacientes y sus cuidadores, lo que conduce a ajustes/modificaciones de los regímenes terapéuticos.

Abreviaturas: ***IA:*** *inteligencia artificial.*
Fuente: *Hurvitz et al. (2021)*[5].

FIGURA 5. SISTEMA DE IA DE SEGUNDA GENERACIÓN PARA MEJORAR LA GESTIÓN DE PACIENTES CON EERR



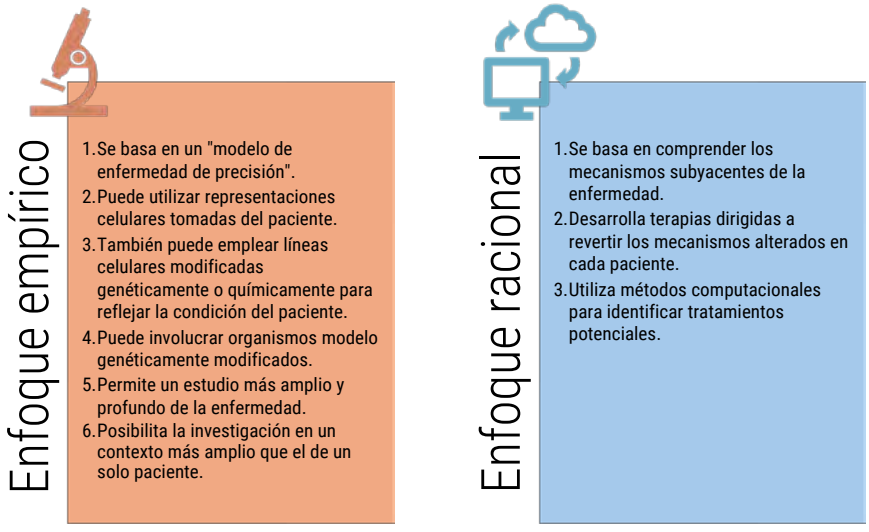
Abreviatura: ***IA:*** *inteligencia artificial.*
Fuente: *Hurvitz et al. (2021)*[5].

individualizada, lo que ayuda a mejorar los resultados. Además, el sistema aprende continuamente de otros pacientes (Figura 5).

Medicina de precisión

La medicina de precisión ha emergido como un enfoque prometedor para abordar las EERR, permitiendo diagnósticos más precisos y tratamientos más específicos, teniendo en cuenta la variabilidad individual en los genes, el ambiente y estilo de vida de cada paciente[2]. Los avances en secuenciación genómica han simplificado el diagnóstico de EERR, lo que resulta crucial para el avance de la terapéutica de precisión en estos pacientes y guiar el desarrollo de tratamientos innovadores[2]. Además, las tecnologías emergentes, como CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), han agilizado la producción de organismos modificados genéticamente que permiten crear modelos de enfermedades específicas o, incluso pacientes individuales, a una velocidad y coste considerablemente reducidos[6].

FIGURA 6. ENFOQUES EN MEDICINA DE PRECISIÓN PARA ENCONTRAR TRATAMIENTOS PARA EERR



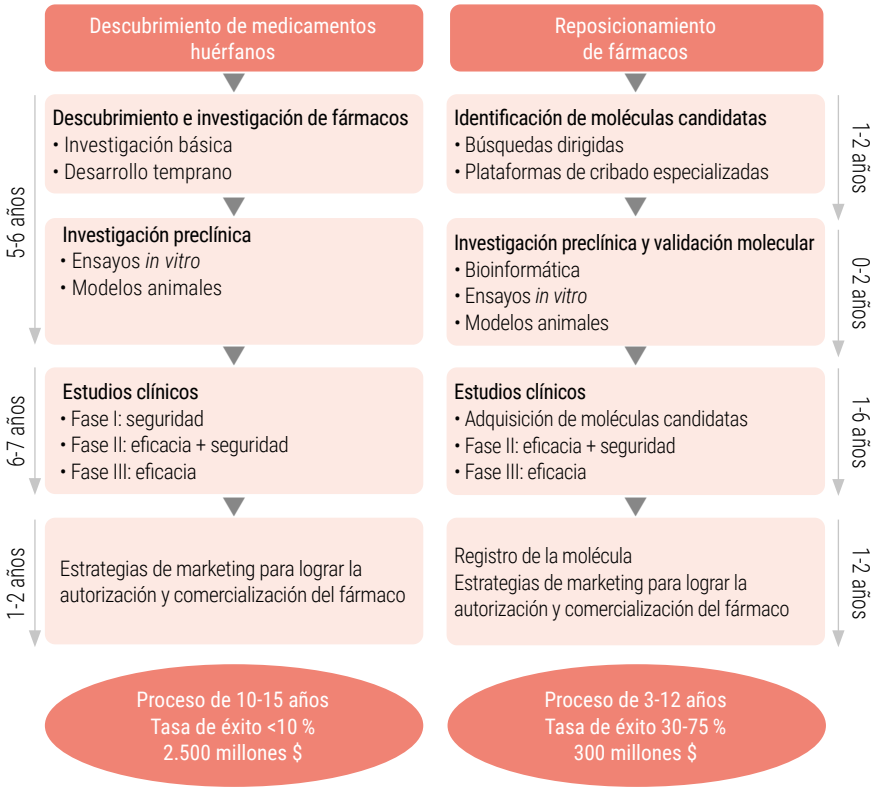
Fuente: *Might y Crouse (2022)*[6].

Las EERR y, muy especialmente los trastornos genéticos poco frecuentes, tienen una ventaja notable en la medicina de precisión, pues conociendo la patogenia de la enfermedad es posible llegar a un diagnóstico inmediato, facilitando así el desarrollo de terapias dirigidas en base a esa información. En este sentido, los dos principales enfoques en medicina de precisión en el ámbito de las EERR son el enfoque empírico y el enfoque racional, que se emplean de manera complementaria, aprovechando un mayor entendimiento de las causas de las enfermedades, para identificar así posibles objetivos terapéuticos (Figura 6)[6].

Un ejemplo de enfoque empírico en una enfermedad rara es el desarrollo terapéutico para el síndrome PMM2-CDG. En este caso, se utilizó un "modelo de enfermedad de precisión" para estudiar la enfermedad y probar una variedad de medicamentos en busca de uno que pudiera ser efectivo. Se identificó epalrestat y, después de ensayos clínicos exitosos, se ha aprobado un ensayo mucho más amplio para otras personas con la misma afección[21].

Un ejemplo del uso del enfoque racional aplicado a las EERR es el *Biomedical Data Translator* del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales (NCATS) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos[22]. Este programa utiliza sistemas de IA para estructurar datos biomédicos como conocimiento computable y acele-

FIGURA 7. VENTAJAS DEL REPOSICIONAMIENTO DE MEDICAMENTOS FRENTE A LA VÍA TRADICIONAL DE DESARROLLO DE MMHH



Fuente: *adaptado de Roessler et al. (2021)*[7].

rar la traducción de la investigación en tratamientos clínicos. Un resultado notable de este enfoque es el ensayo clínico exitoso de una terapia -baja dosis de ketamina- para el síndrome ADNP, un trastorno del espectro autista, que fue predicho por *Biomedical Data Translator*[22].

Más allá de la identificación de moléculas pequeñas, el enfoque racional también puede sugerir el diseño de terapias biológicas dirigidas al genoma, como las terapias basadas en oligonucleótidos, las técnicas de edición genética y las terapias génicas. Por ejemplo, el desarrollo impulsado por el enfoque racional de una terapia personalizada basada en un oligonucleótido para un niño con lipofuscinosis ceroide neuronal 7 (CLN7, una forma de la enfermedad de Batten), una enfermedad neurodegenerativa rara y mortal, demuestra que, aunque todavía no se pueden aplicar a todos los pacientes, las terapias individualizadas dirigidas al genoma ya son posibles[23].

Reposicionamiento de fármacos

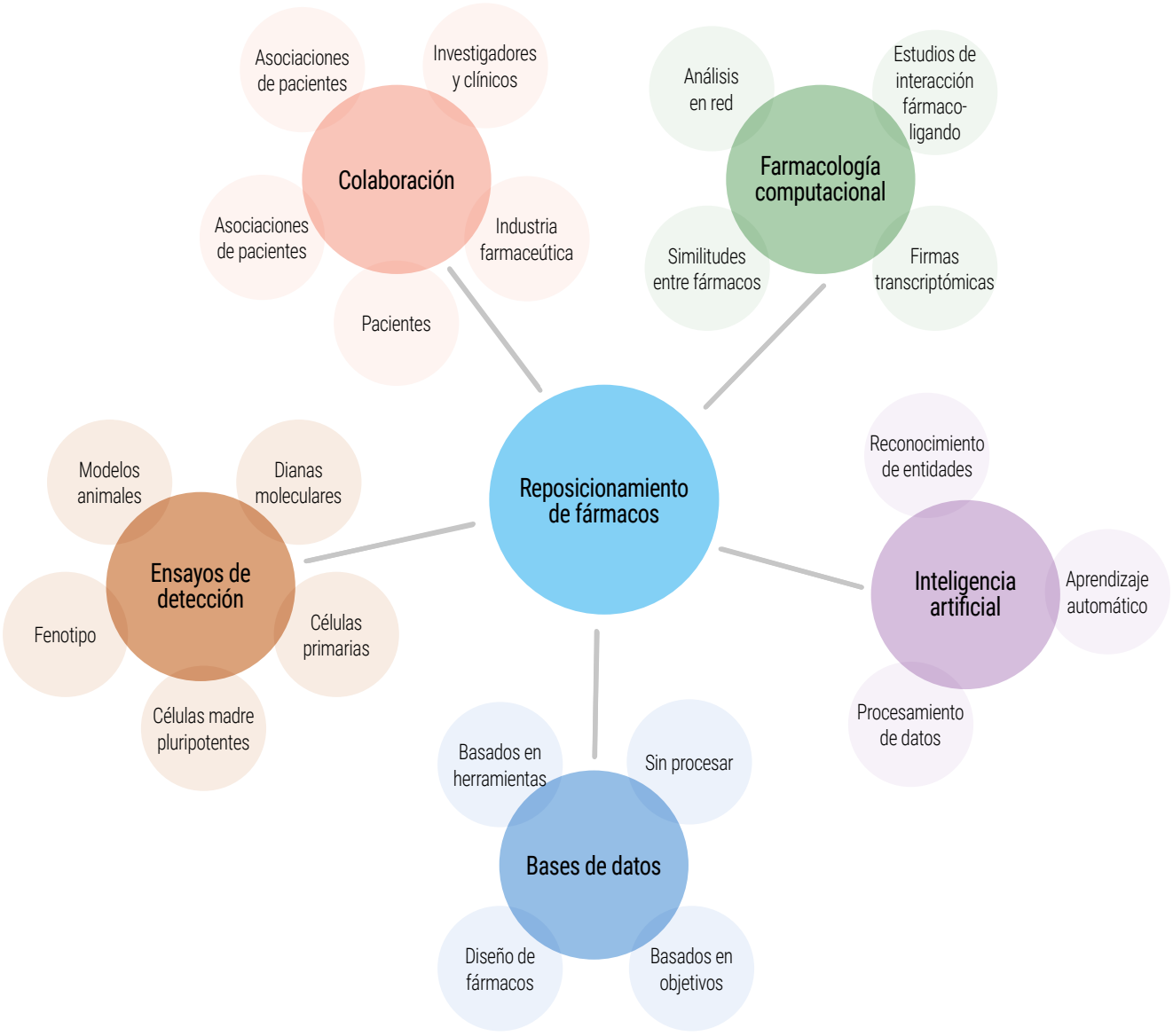
Durante los últimos años, se ha observado un creciente interés en el reposicionamiento de fármacos para EERR. En su sentido más amplio, el reposicionamiento de fármacos es una estrategia que permite la reutilización de fármacos, ya estén autorizados o en fase de estudio, para unos fines terapéuticos distintos a los iniciales, aprovechando así el conocimiento existente sobre sus propiedades farmacológicas, su mecanismo de acción y/o sus perfiles de seguridad, entre otros. Se trata, por tanto, de una opción innovadora y alternativa al desarrollo "convencional" de MMHH, que disminuye los costes de producción y ahorra tiempo, resultando en mayores tasas de éxito (Figura 7). Por lo tanto, también contribuye a reducir drásticamente los riesgos que supone el desarrollo de fármacos para las EERR[24–26].

Durante el proceso de identificación de una molécula candidata, se pueden utilizar varias estrategias que han demostrado ser útiles en cuanto a la reutilización de fármacos. Estas incluyen enfoques experimentales y computaciones, así como la colaboración de diversas partes interesadas involucradas en el campo de las EERR, como los profesionales sanitarios y los propios pacientes (Figura 8)[7,25].

Recientemente, un estudio llevado a cabo por investigadores españoles, ha propuesto una serie de hipótesis de reposicionamiento de fármacos para un conjunto de 13 EERR, incluyendo trastornos neuromusculares y metabólicos, entre otras[27]. Gracias al desarrollo de métodos computaciones que consideran características biológicas relacionadas con dichas enfermedades, obtuvieron una serie de fármacos muy rutinarios (corticoides, antibióticos y antiparasitarios, antiepilépticos, etc.) que, en un 75% de los casos, resultaron útiles para el abordaje de tales EERR, lo cual se traduce en grandes beneficios para el paciente.

Quizás uno de los enfoques más innovadores en este campo es el de un estudio conjunto entre

FIGURA 8. ESTRATEGIAS ÚTILES EN EL REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS



Fuente: *adaptado de Roessler et. al (2021)*[7].

investigadores de Países Bajos y Austria[28], que abordaron el reposicionamiento del antidiabético empagliflozina en individuos con enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo Ib (GSDIb) desde la perspectiva del *value-based healthcare*. Los investigadores demostraron que el reposicionamiento de empagliflozina no solo muestra efectos positivos a nivel clínico (valor técnico), sino que también reduce los costes (valor de asignación) y mejora la calidad de vida de los pacientes con GSDIb (valor personal) y sus cuidadores (valor social), dando muestras, una vez más, de la utilidad del reposicionamiento de fármacos como estrategia terapéutica innovadora en el ámbito de las EERR, a la vez que genera valor.

Sin embargo, y a pesar de las claras ventajas que supone, la reutilización de fármacos también se enfrenta a una serie de limitaciones que hacen que su uso no esté tan extendido como se pensaba. En este sentido, el riesgo es análogo al de cualquier terapia, pudiendo darse problemas en las últimas fases del desarrollo clínico, no llegar a alcanzarse una relación beneficio-riesgo para la indi-

FIGURA 9. CARACTERÍSTICAS DE DISTINTAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS COMO PLATAFORMAS PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS INNOVADORES

MODALIDAD	CAUSA DE LA ENFERMEDAD A NIVEL PROTEICO		DIANA MOLECULAR			ADMINISTRACIÓN		
	Reducción o pérdida de función	Función excesiva o perjudicial	ADN	ARN	Proteína	Oral	IV	Inhalada
Moléculas pequeñas	X	X	X	X	X	X	X	X
Reemplazo proteico	X				X		X	
Anticuerpos		X			X		X	
Oligonucleótidos	X	X		X			X	
Terapias celulares y génicas*	X		X				X	

Abreviaturas: ***ADN****: ácido desoxirribonucleico;* ***ARN:*** *ácido ribonucleico;* ***IV:*** *intravenosa.*

Nota: **las características de las terapias celulares y génicas no se aplican a todas las terapias celulares, que son muy diversas.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de Tambuyzer et al. (2020)[8].*

cación/forma de administración que se pretende o plantearse determinadas barreras legales o regulatorias que puedan mermar su desarrollo[26].

INNOVACIÓN EN DISTINTAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS PARA EERR

En el ámbito de las EERR, existen distintas modalidades terapéuticas que se pueden emplear como plataformas para el desarrollo de terapias y que permiten una amplia cobertura de dianas y mecanismos de acción para abordar estas enfermedades[8]. Las terapias que se desarrollen pueden basarse en sustancias químicas u otras terapias biológicas innovadoras que tienen características específicas como plataformas para el desarrollo de medicamentos innovadores (Figura 9).

A continuación, se resumen las fortalezas y limitaciones de las distintas modalidades terapéuticas innovadoras y casos concretos de su aplicación en el ámbito de las EERR.

Moléculas pequeñas

El éxito de las moléculas pequeñas en el campo de las EERR ha venido impulsado, principalmente, por el desarrollo de programas de cribado específicos y una mejor caracterización de las enfermedades a través de distintos tipos de modelos experimentales. Existe un gran potencial en expandir el conocimiento de genes y sus productos como dianas terapéuticas, teniendo en cuenta que menos de 700, de las aproximadamente 3.000 proteínas codificadas en el genoma humano y asociadas a enfermedades, son la diana de fármacos actualmente aprobados[8].

FIGURA 10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LAS MOLÉCULAS PEQUEÑAS COMO PLATAFORMA PARA EL DESARROLLO DE TERAPIAS DE EERR

FORTALEZAS

- Pueden dirigirse a distintos órganos/tejidos y dianas moleculares (ADN, ARN, proteínas).
- Permiten distintas vías de administración (oral, IV e inhalada).
- Fabricación a gran escala y producción a coste razonable.
- Amplia experiencia científica, clínica y reguladora con esta plataforma.
- Permiten realizar un cribado fenotípico para encontrar medicamentos con efectos terapéuticos deseados, especialmente útil para EERR con causas moleculares desconocidas o complejas.
- Útil cuando la causa de la enfermedad es una reducción o pérdida del funcionamiento proteico o cuando este es excesivo o perjudicial.

LIMITACIONES

- Generar una molécula con el efecto farmacológico deseado, buena farmacocinética y pocos efectos adversos requiere un largo proceso de optimización.
- Dificultad para acceder a colecciones de compuestos químicos (fuera de empresas. biofarmacéuticas)
- Requieren desarrollar programas de cribado para identificar compuestos que sean relevantes para la enfermedad *in vivo.*

Abreviaturas: ***ADN:*** *ácido desoxirribonucleico;* ***ARN:*** *ácido ribonucleico;* ***EERR:*** *enfermedades raras;* ***IV:*** *intravenosa.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de Tambuyzer et al. (2020)[8].*

Las moléculas pequeñas destacan por su gran versatilidad en posibilidad de dianas terapéuticas y vías de administración (oral, intravenosa, inhalada). La principal barrera para su aplicación es que requieren un extenso proceso de optimización para que sean seguras, eficaces y bien toleradas (Figura 10).

Por ejemplo, para el tratamiento de la fibrosis quística, se han identificado moléculas como

el ivacaftor a partir de cribados celulares que simulan las causas subyacentes de la enfermedad. Estos descubrimientos llevaron a la aprobación, en 2019, de la terapia conjunta de las moléculas químicas elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, la primera terapia combinada para esta enfermedad. Aunque este tratamiento innovador no supone un tratamiento definitivo para la enfermedad, al abordar diversos resultados fenotípicos de una mutación específica, permite alcanzar un beneficio clínico considerable en estos pacientes[8].

Más recientemente, la aprobación en 2022 de la molécula lonafarnib marcó un hito, al convertirse en el primer tratamiento para niños con síndromes progeroides, un conjunto de enfermedades genéticas ultra-raras que causan envejecimiento prematuro y muerte. Los ensayos clínicos han evidenciado que, al inhibir una reacción química implicada en la formación de proteínas anormales, lonafarnib extiende la vida de los pacientes afectados por el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, una condición devastadora que conduce a una muerte prematura debido a complicaciones cardiovasculares[29].

Terapias avanzadas

Las terapias avanzadas para el tratamiento de las EERR se encuentran en un momento de expansión, siendo uno de los enfoques terapéuticos más innovadores para el tratamiento de este conjunto de enfermedades, ofreciendo, en algunos casos, potencial curativo con una administración única. Sin embargo, su desarrollo supone mayor complejidad y costes y se encuentran en una fase temprana de desarrollo en comparación con otras modalidades terapéuticas (Figura 11).

Las terapias avanzadas más relevantes para las EERR incluyen terapias génicas, celulares y de ingeniería tisular y sus combinaciones, como las terapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) que combinan la terapia génica con la terapia celular. Actualmente, todas las terapias avanzadas aprobadas son MMHH que se dirigen a tratar EERR u otro tipo de enfermedades graves de baja prevalencia (Figura 12). Desde 2020, se han aprobado nuevas terapias CAR-T para indicaciones oncológicas de baja prevalencia con opciones de tratamiento limitadas. Por ejemplo, la terapia con brexucabtagén autoleucel fue la primera terapia CAR-T disponible para el linfoma de células del manto (LCM)[30]. También destacan los beneficios de otras terapias CAR-T como idecabtagén vicleucel[31] y ciltacabtagén autoleucel[32] para el mieloma múltiple refractario con limitadas opciones de tratamiento disponibles.

Aunque destacan, principalmente, por sus usos en oncología, las terapias avanzadas también han proporcionado nuevos tratamientos más eficaces en el ámbito de las EERR no oncológicas. Entre las aprobaciones más recientes, destaca especialmente exagamglogén autotemcel, por ser la primera terapia génica en utilizar la tecnología CRISPR/Cas9, una innovadora herramienta de edición genética, para el tratamiento de la anemia de células falciformes (ACF) y la ß-talasemia dependiente de transfusiones (TDT)[34]. Para esta última, se ha autorizado, además, otra terapia génica potencialmente curativa denominada betibeglogén autotemcel. Esto es importante, pues hasta la llegada de estas terapias génicas, la única estrategia terapéutica curativa disponible para la ß-talasemia TDT era el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, que se limitaba a aquellos pacientes con un donante que tuviese antígenos leucocitarios humanos compatibles[35].

Por otro lado, hay que destacar la aprobación en 2022 en la Unión Europea de tabelecleucel para la enfermedad linfoproliferativa

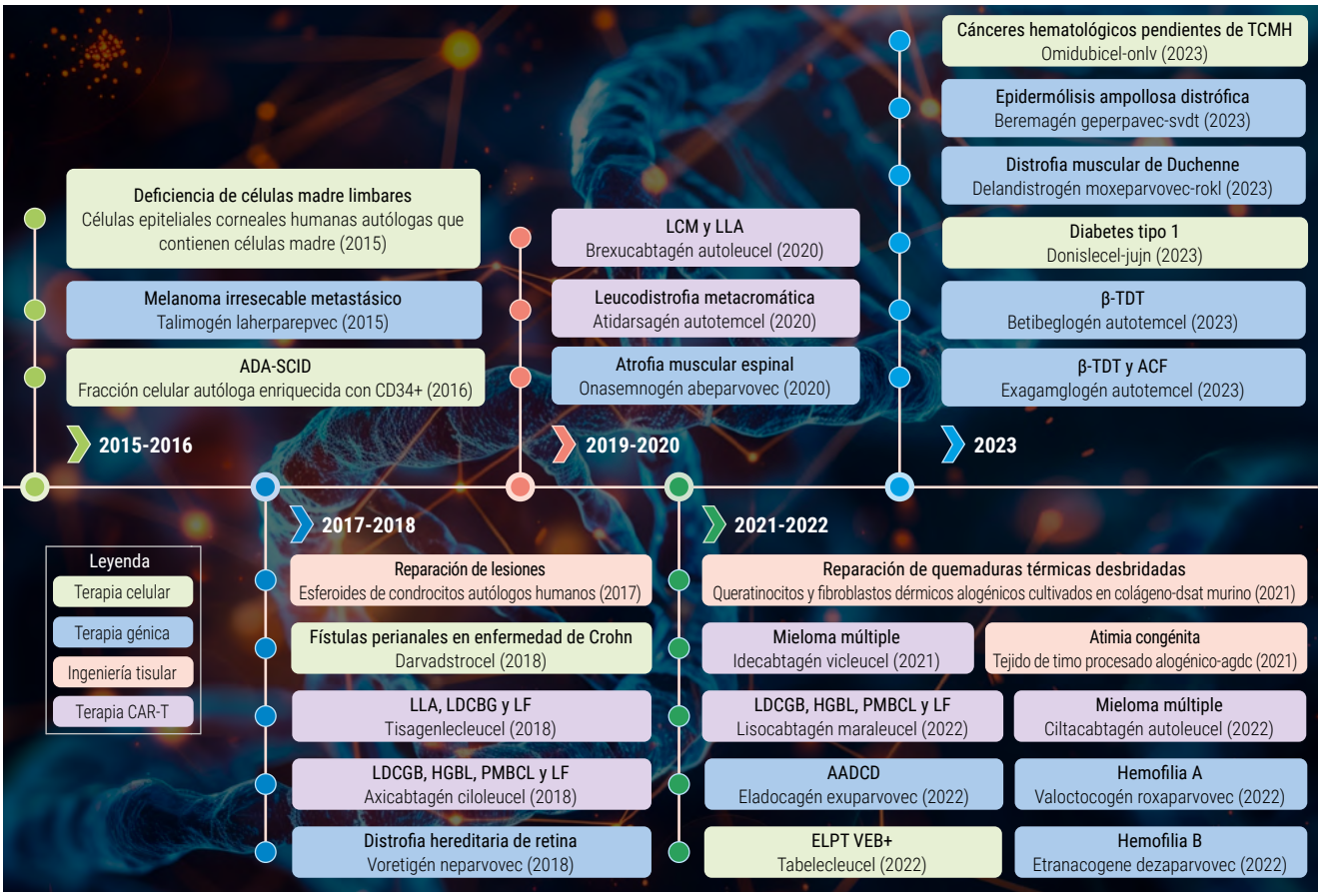
FIGURA 11. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LAS TERAPIAS AVANZADAS COMO PLATAFORMA PARA TERAPIAS DE EERR

FORTALEZAS
• Potencial para ofrecer un tratamiento único o incluso una cura para EERR. • Plataforma excelente para EERR de origen monogénico. • Terapias génicas han demostrado eficacia clínica en múltiples EERR. • Eficacia a largo plazo con una única administración. • Útil para cuando la causa de la enfermedad es una reducción o pérdida del funcionamiento proteico.
LIMITACIONES
• Solo permiten administración IV. • Fase temprana de desarrollo en comparación con otras plataformas terapéuticas. • Falta de caracterización completa y conocimiento del mecanismo de acción de las terapias celulares. • Mayor complejidad y costes de fabricación en comparación con moléculas pequeñas.

Abreviaturas: ***EERR:*** *enfermedades raras;* ***IV:*** *intravenosa.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de Tambuyzer et al. (2020)[8].*

FIGURA 12. EVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS AVANZADAS APROBADAS POR LA FDA Y/O LA EMA



Nota: *la cronología muestra las principales terapias avanzadas por año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.*

Abreviaturas: ***AADCD:*** *deficiencia de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos;* ***ACF:*** *anemia de células falciformes;* ***ADA-SCID:*** *síndrome de inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosina-desaminasa;* ***ELPT EBV+:*** *enfermedad linfoproliferativa postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr;* ***HGBL:*** *linfoma de células B de alto grado;* ***LCM:*** *linfoma de células del manto;* ***LF:*** *linfoma folicular;* ***LF3B:*** *linfoma folicular de grado 3B;* ***LBDCG:*** *linfoma difuso de células B grandes;* ***LLA:*** *leucemia linfoblástica aguda;* ***PMBCL:*** *linfoma primario de células B del mediastino;* ***TCMH:*** *trasplante de células madre hematopoyéticas;* ***ß-TDT:*** *ß-talasemia dependiente de transfusiones.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de FDA (2023)[33] y EMA (2019-2023)[9–13].*

postrasplante positiva asociada al virus de Epstein-Barr (ELPT VEB+). Esta innovadora terapia celular marca un hito significativo en el tratamiento de esta enfermedad ultra-rara y ofrece esperanza para pacientes con enfermedad recidivante o refractaria, junto a un perfil de seguridad aceptable, donde las opciones terapéuticas son limitadas[36].

Las últimas aprobaciones se han producido en 2023 en Estados Unidos. Se trata de dos terapias génicas para EERR: beremagén geperpavec para la epidermólisis ampollosa distrófica (EAD), una enfermedad cutánea genética extremadamente rara que causa la formación de ampollas y lesiones en la piel, facilitando así la cicatrización de heridas de estos pacientes[37]; y delandistrogén moxeparvovec para tratar la distrofia muscular de Duchenne, habiendo logrado alcanzar el mantenimiento de la función motora de estos pacientes durante los dos años posteriores al tratamiento[38].

Otras terapias biológicas innovadoras

Dentro de este grupo se incluyen las terapias de sustitución enzimática o reemplazo proteico, las terapias basadas en oligonucleóticos y las terapias basadas en anticuerpos, que se describen a continuación.

El uso de terapias de sustitución enzimática (TSE) tiene una amplia experiencia en las EERR, donde han probado su seguridad y capacidad para retrasar la progresión de la

patología cuando se administra en etapas iniciales. Sin embargo, su uso sigue planteando limitaciones, como el alto coste para su fabricación y purificación. Además, se debe considerar la cantidad a fabricar para obtener una dosis adecuada (Figura 13).

La llegada de las TSE ha permitido resolver las necesidades médicas no cubiertas en diversas EERR para las que no había tratamientos previos (Figura 14). Destacan las autorizaciones para diversos trastornos por almacenamiento lisosómico, que son enfermedades genéticas causadas por la ausencia, insuficiencia o mal funcionamiento de enzimas en los lisosomas, lo que provoca una acumulación patológica de sus sustratos. Desde la primera TSE aprobada para la enfermedad de Gaucher (alglucerasa), se han aprobado otras terapias para trastornos de este tipo, como la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Pompe, la deficiencia de lipasa ácida

FIGURA 13. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LAS TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA COMO PLATAFORMA PARA TERAPIAS DE EERR

FORTALEZAS

- Alta eficacia si hay una administración temprana con dosis oportuna en el órgano/tejido diana.
- Perfil de seguridad aceptable.
- Amplia experiencia en el tratamiento de EERR con esta plataforma•Útil cuando la causa de la enfermedad es una reducción o pérdida del funcionamiento proteico.

LIMITACIONES

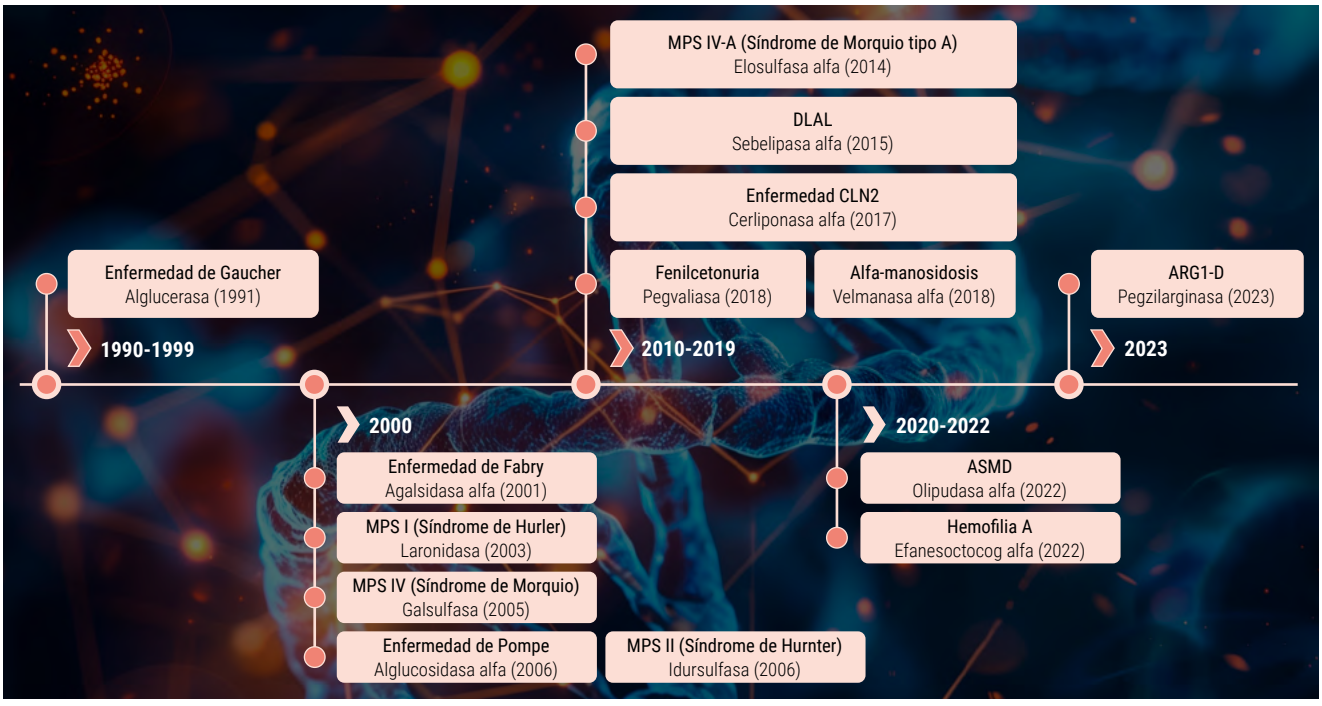
- Solo permiten administración IV.
- Limitaciones de uso para trastornos neurológicos (no pueden cruzar la barrera hematoencefálica).
- Alto coste de fabricación y de purificación de las enzimas recombinantes.
- Distintos tamaños de fabricación en función de cada terapia para alcanzar una dosis adecuada*.

Nota: *≈1 mg por kilogramo de peso corporal para las enfermedades de Fabry, mucopolisacaridosis y enfermedad de Gaucher, frente a 20-40 mg/kg en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.*

Abreviaturas: ***EERR:*** *enfermedades raras;* ***IV:*** *intravenosa.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de Tambuyzer et al. (2020)[8].*

FIGURA 14. EVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA PARA EERR APROBADAS POR LA FDA Y LA EMA



Nota: *la cronología muestra las principales terapias de sustitución enzimática por año de su primera aprobación en el mercado estadounidense y/o de la Unión Europea.*

Abreviaturas: ***ARG1-D:*** *deficiencia de arginasa 1;* ***ASMD:*** *déficit de esfingomielinasa ácida;* ***CLN2:*** *enfermedad de Batten (Lipofuscinosis Ceroide Neuronal Tipo 2);* ***DLAL:*** *deficiencia de lipasa ácida lisosomal;* ***MPS:*** *mucopolisacaridosis.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de Safary et al. (2018)[39]; FDA (2023)[33] y EMA (2019-2023)[9–13].*

lisosomal, la alfa-manosidosis, la enfermedad de Batten (lipofuscinosis ceroide neural de tipo 2) y varias mucopolisacaridosis (MPS) como el síndrome de Hurler (MPS I), la enfermedad de Hunter (MPS II) y el síndrome de Morquio y su variante tipo A (MPS IV y MPS IV-A).

Más allá de los trastornos por almacenamiento lisosómico, en 2022 se aprobó la olipudasa alfa, la primera y única TSE para tratar el déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD), también conocida como enfermedad de Niemann-Pick de tipo A, A/B y B. Esta terapia se ha asociado con mejoras en síntomas como cansancio, dolor abdominal, aumento del tamaño de órganos, vómitos, dolor óseo, hematomas, dolores de cabeza crónicos, infecciones en los últimos 6 meses y dificultades respiratorias, según los resultados de una encuesta reciente que evaluó cómo esta terapia afecta la calidad de vida de pacientes pediátricos y sus cuidadores[40].

También cabe mencionar la aprobación en 2022 en Estados Unidos de efanesoctocog alfa, la primera terapia de reemplazo de factor VIII recombinante de larga duración para la hemofilia A grave, que ha demostrado ser eficaz en la prevención y el control de episodios hemorrágicos entre niños con hemofilia A grave previamente tratados[41].

Por último, cabe destacar la aprobación de la pegzilarginasa en 2023, una nueva terapia de sustitución basada en la enzima arginasa 1 humana recombinante para el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D). Las mejoras con pegzilarginasa se produjeron en pacientes que recibían enfoques de tratamiento estándar, lo que sugiere que esta innovadora TSE podría ofrecer beneficios sobre el tratamiento existente de la enfermedad[42].

FIGURA 15. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LAS TERAPIAS BASADAS EN OLIGONUCLEÓTIDOS COMO PLATAFORMA PARA TERAPIAS DE EERR

FORTALEZAS
• Ampliación del número y tipos de dianas seleccionables (ARN). • Reducción de la toxicidad debido a la exposición sistémica limitada. • Oportunidad clave para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a EERR de origen genético. • Útil cuando la causa de la enfermedad es una reducción o pérdida del funcionamiento proteico o cuando este es excesivo o perjudicial.
LIMITACIONES
• Solo permiten administración IV. • Limitaciones de uso en trastornos SNC (no pueden cruzar la barrera hematoencefálica).

Abreviaturas: ***ARN:*** *ácido ribonucleico;* ***EERR:*** *enfermedades raras;* ***IV:*** *intravenosa;* ***SNC:*** *sistema nervioso central.*

Fuente: *elaboración propia adaptado de Tambuyzer et al. (2020)[8].*

Asimismo, otras terapias biológicas innovadoras incluyen las terapias basadas en oligonucleótidos que ofrecen ventajas como plataformas para EERR de origen genético, aunque, por lo general, requieren métodos invasivos para su administración (Figura 15).

La llegada de las terapias de sustitución enzimática ha permitido resolver las necesidades médicas no cubiertas en diversas EERR para las que no había tratamientos previos

Esta modalidad terapéutica se puede emplear en EERR originadas por distintas causas a nivel proteico, siendo útil tanto para corregir el funcionamiento proteico defectuoso como para ajustar su funcionamiento cuando hay una actividad excesiva o perjudicial. Por ejemplo, en 2020, se aprobó lumasiran, el primer ARN de interferencia dirigido al hígado para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (PH1), una enfermedad en la que el exceso de oxalato, que se produce en el hígado, es un determinante primario de la progresión a la insuficiencia renal terminal y el daño a otros órganos. La terapia ha logrado una notable reducción porcentual promedio de la excreción urinaria de oxalato en 24 horas con respecto al valor inicial, poniendo de manifiesto la utilidad del fármaco en el abordaje de la enfermedad (se demostró una reducción del 65,4% en el grupo de pacientes tratados con lumasiran versus 11,8% en el grupo de placebo)[43].

Por último, respecto a las terapias basadas en anticuerpos, en la actualidad, existen pocas aprobadas para EERR fuera del área de la oncología. Se valora su potencial para dirigirse de forma muy específica a las proteínas relacionadas con la enfermedad y con menos efectos tóxicos que las moléculas pequeñas. Ade-

FIGURA 16. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LAS TERAPIAS BASADAS EN ANTICUERPOS COMO PLATAFORMA PARA TERAPIAS DE EERR

FORTALEZAS
• Alta especificidad (menor riesgo de efectos tóxicos adversos en comparación con moléculas pequeñas). • Favorable para su uso a largo plazo (relevante para las EERR). • Útil cuando la causa de la enfermedad es un funcionamiento proteico excesivo o perjudicial. • Alta estabilidad *in vivo*, permite dosificación poco frecuente (ej. una vez al mes).
LIMITACIONES
• Solo permiten administración IV. • Limitaciones de dianas terapéuticas por su gran tamaño (no permite alcanzar proteínas intracelulares). • Altos costes de fabricación.

Abreviaturas: ***EERR:*** *enfermedades raras;* ***IV:*** *intravenosa.*
Fuente: *elaboración propia adaptado de Tambuyzer et al. (2020)*[8].

más, permiten una administración prolongada en el tiempo con una dosificación poco frecuente. Sin embargo, las dianas terapéuticas están limitadas a proteínas a nivel extracelular o de la membrana plasmática ya que, por su gran tamaño, presentan dificultades para actuar a nivel intracelular (Figura 16).

El uso de anticuerpos se desarrolló inicialmente para indicaciones de mayor prevalencia y posteriormente se reposicionaron, en principio de forma no autorizada, para algunas indicaciones de EERR. Por ejemplo, el anticuerpo eculizumab, aprobado en 2007 para la hemoglobinuria paroxística nocturna, también se ha aprobado para otras dos EERR, el síndrome urémico hemolítico atípico y la miastenia gravis[8].

Los nuevos métodos de ingeniería y producción recombinante de anticuerpos han permitido producir anticuerpos biespecíficos que pueden suponer una innovación terapéutica para las EERR. Por ejemplo, a lo largo del 2023 se han aprobado elranatamab[44] y talquetamab[45], ambos como anticuerpos biespecíficos primeros de su clase, por lo que su uso puede tener un gran impacto en la mejora del curso clínico en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que tienen limitadas opciones de tratamiento.

Los nuevos métodos de ingeniería y producción recombinante de anticuerpos han permitido producir anticuerpos biespecíficos que suponen una innovación terapéutica para las EERR

IMPACTO DE LOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS INNOVADORES

Como se ha visto a lo largo del artículo, las estrategias terapéuticas innovadoras en las EERR, junto con la autorización de nuevos MMHH, han supuesto una auténtica revolución en términos de salud y esperanza de los afectados con EERR. En este contexto, hay que destacar que las EERR no solo representan un desafío clínico, sino también una carga económica significativa para los sistemas de salud, los pacientes y sus familias[4].

La falta de tratamientos específicos agrava la carga económica de las EERR, aumentando los costes asociados con consultas médicas, procedimientos diagnósticos y otros servicios de atención médica. Se ha demostrado que, con tratamientos específicos, los costes asociados a ciertas EERR podrían reducirse hasta en un 80 %, especialmente en enfermedades metabólicas, hematológicas e inmunológicas[46].

En el ámbito de las EERR, es crucial el efecto compensatorio de los costes por la introducción de nuevos tratamientos. La introducción de tratamientos innovadores puede resultar en un ahorro sustancial en otros ámbitos presupuestarios, como la reducción de costes hospitalarios debido a una mayor eficacia terapéutica y la disminución de los gastos asociados al tratamiento de eventos adversos derivados de un mejor perfil de seguridad. Al adoptar una perspectiva social amplia, es posible calcular el ahorro total de costes, que incluye los costes médicos directos, los no médicos y los indirectos[47].

En general, para muchos pacientes con EERR, el diagnóstico incorrecto y la falta de terapias eficaces afecta gravemente a su salud, exacerbando la enfermedad, incrementando la incidencia de comorbilidades y reduciendo su calidad de vida. Además, la mayoría de estas enfermedades carecen de tratamientos efectivos, y aún entre aquellos con diagnóstico preciso, muchos no



pueden acceder a los medicamentos necesarios. Por otra parte, una proporción significativa de los pacientes con EERR (entre el 20 % y el 40 %) no responde bien a las terapias actuales[5], lo que justifica la necesidad de contar con nuevos enfoques terapéuticos para tratar de buscar soluciones terapéuticas a este tipo de patologías.

Aunque los MMHH están ayudando a algunos pacientes a lograr mejoras clínicas, el paradigma actual de desarrollo y uso de medidas de resultados comunicados por los pacientes (PRO) en la investigación clínica no satisface las necesidades de los pacientes con EERR; de hecho, tan solo el el 17,4 % de las designaciones de MMHH contienen una medida PRO y menos de la mitad de los ensayos pivotales en MMHH tienen una medida PRO como criterio de valoración primario o secundario[48]. En este sentido, los sistemas de IA de segunda generación ha permitido el uso de parámetros clínicamente significativos tanto para los afectados por las EERR, como para los médicos, con el objetivo de desarrollar enfoques terapéuticos optimizados de manera dinámica[5]. Este innovador enfoque aporta beneficios a los pacientes con EERR y sus cuidadores, al centrarse en mejorar los resultados considerados relevantes en cada caso concreto. Para los profesionales sanitarios, además, esto supone una nueva herramienta de diagnóstico preciso, mejor tratamiento y seguimiento que también beneficia a los sistemas sanitarios, al permitir reducir costes derivados del retraso diagnóstico y terapéutico.

Por otro lado, teniendo en cuenta que 8 de cada 10 EERR tienen un origen genético[49], las nuevas estrategias terapéuticas apuestan por abordar la causa subyacente de las EERR. Gracias a los recientes avances en genómica, muchas EERR se han caracterizado mejor, lo que facilita la comprensión de la fisiopatología subyacente y crea oportunidades únicas para el desarrollo de la medicina de precisión. En la actualidad , se estima que existen más de 500 EERR que disponen de algún tipo de tratamiento de precisión[2]. En este contexto, las terapias génicas se posicionan como un enfoque prometedor para el desarrollo de tratamientos potencialmente curativos para EERR de origen genético, aunque para ello se debe seguir avanzando en comprender mejor la patología celular y genética de cada enfermedad[3].

En conclusión, la innovación terapéutica para EERR tiene el potencial de mejorar la morbimortalidad y la calidad de vida de los pacientes, reduciendo además la necesidad de cuidados a largo plazo y permitiendo a los pacientes y sus cuidadores mantener una mayor autonomía y participación en la vida laboral y social. En este sentido, la llegada de los sistemas de IA de segunda generación, el desarrollo de la medicina de precisión y el reposicionamiento de fármacos para EERR, se tratan de enfoques terapéuticos innovadores que están permitiendo identificar terapias efectivas para EERR de una manera más rápida y económica que a través del desarrollo tradicional de nuevas terapias.



(1) Kaufmann, P.; Pariser, A. R.; Austin, C. From Scientific Discovery to Treatments for Rare Diseases – the View from the National Center for Advancing Translational Sciences – Office of Rare Diseases Research. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018, 13 (1), 196. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0936-x.

(2) Tesi, B.; Boileau, C.; Boycott, K. M.; Canaud, G.; Caulfield, M.; Choukair, D.; Hill, S.; Spielmann, M.; Wedell, A.; Wirta, V.; Nordgren, A.; Lindstrand, A. Precision Medicine in Rare Diseases: What Is Next? Journal of Internal Medicine 2023, 294 (4), 397–412. https://doi.org/10.1111/joim.13655.

(3) Maldonado, R.; Jalil, S.; Wartiovaara, K. Curative Gene Therapies for Rare Diseases. J Community Genet 2021, 12 (2), 267–276. https://doi.org/10.1007/s12687-020-00480-6.

(4) Weber. El valor del medicamento desde una perspectiva social 2021; Fundación Weber: Madrid, 2021. https://doi.org/10.37666/L12-2021.

(5) Hurvitz, N.; Azmanov, H.; Kesler, A.; Ilan, Y. Establishing a Second-Generation Artificial Intelligence-Based System for Improving Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Patients with Rare Diseases. Eur J Hum Genet 2021, 29 (10), 1485–1490. https://doi.org/10.1038/s41431-021-00928-4.

(6) Might, M.; Crouse, A. B. Why Rare Disease Needs Precision Medicine—and Precision Medicine Needs Rare Disease. Cell Rep Med 2022, 3 (2), 100530. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100530.

(7) Roessler, H. I.; Knoers, N. V. A. M.; Haelst, M. M. van; Haaften, G. van. Drug Repurposing for Rare Diseases. Trends in Pharmacological Sciences 2021, 42 (4), 255–267. https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.01.003.

(8) Tambuyzer, E.; Vandendriessche, B.; Austin, C. P.; Brooks, P. J.; Larsson, K.; Miller Needleman, K. I.; Valentine, J.; Davies, K.; Groft, S. C.; Preti, R.; Oprea, T. I.; Prunotto, M. Therapies for Rare Diseases: Therapeutic Modalities, Progress and Challenges Ahead. Nat Rev Drug Discov 2020, 19 (2), 93–111. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0049-9.

(9) European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2020; 2020.

(10) European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2019; 2019.

(11) European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2021; 2021.

(12) European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2022; 2022.

(13) European Medicines Agency (EMA). Human Medicines Highlights 2023; 2023.

(14) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ (accessed 2024-02-13).

(15) Tumienė, B.; Juozapavičiūtė, A.; Andriukaitis, V. Rare Diseases: Still on the Fringes of Universal Health Coverage in Europe. The Lancet Regional Health – Europe 2024, 37. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100783.

(16) Jo Lee, K. CDER Continues to Advance Rare Disease Drug Development with New Efforts, Including the Accelerating Rare Disease Cures (ARC) Program. FDA 2023.

(17) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023; 2023.

(18) Orphanet report series. Lists of Medicinal Products for Rare Diseases in Europe; 2021.

(19) Fermaglich, L. J.; Miller, K. L. A Comprehensive Study of the Rare Diseases and Conditions Targeted by Orphan Drug Designations and Approvals over the Forty Years of the Orphan Drug Act. Orphanet J Rare Dis 2023, 18, 163. https://doi.org/10.1186/s13023-023-02790-7.

(20) Wojtara, M.; Rana, E.; Rahman, T.; Khanna, P.; Singh, H. Artificial Intelligence in Rare Disease Diagnosis and Treatment. Clinical and Translational Science 2023, 16 (11), 2106–2111. https://doi.org/10.1111/cts.13619.

(21) Ligezka, A. N.; Radenkovic, S.; Saraswat, M.; Garapati, K.; Ranatunga, W.; Krzysciak, W.; Yanaihara, H.; Preston, G.; Brucker, W.; McGovern, R. M.; Reid, J. M.; Cassiman, D.; Muthusamy, K.; Johnsen, C.; Mercimek-Andrews, S.; Larson, A.; Lam, C.; Edmondson, A. C.; Ghesquière, B.; Witters, P.; Raymond, K.; Oglesbee, D.; Pandey, A.; Perlstein, E. O.; Kozicz, T.; Morava, E. Sorbitol Is a Severity Biomarker for PMM2-CDG with Therapeutic Implications. Annals of Neurology 2021, 90 (6), 887–900. https://doi.org/10.1002/ana.26245.

(22) Biomedical Data Translator Consortium. Toward A Universal Biomedical Data Translator. Clin Transl Sci 2019, 12 (2), 86–90. https://doi.org/10.1111/cts.12591.

(23) Kim, J.; Hu, C.; Moufawad El Achkar, C.; Black, L. E.; Douville, J.; Larson, A.; Pendergast, M. K.; Goldkind, S. F.; Lee, E. A.; Kuniholm, A.; Soucy, A.; Vaze, J.; Belur, N. R.; Fredriksen, K.; Stojkovska, I.; Tsytsykova, A.; Armant, M.; DiDonato, R. L.; Choi, J.; Cornelissen, L.; Pereira, L. M.; Augustine, E. F.; Genetti, C. A.; Dies, K.; Barton, B.; Williams, L.; Goodlett, B. D.; Riley, B. L.; Pasternak, A.; Berry, E. R.; Pflock, K. A.; Chu, S.; Reed, C.; Tyndall, K.; Agrawal, P. B.; Beggs, A. H.; Grant, P. E.; Urion, D. K.; Snyder, R. O.; Waisbren, S. E.; Poduri, A.; Park, P. J.; Patterson, A.; Biffi, A.; Mazzulli, J. R.; Bodamer, O.; Berde, C. B.; Yu, T. W. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. New England Journal of Medicine 2019, 381 (17), 1644–1652. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813279.

(24) Jonker, A. H.; O'Connor, D.; Cavaller-Bellaubi, M.; Fetro, C.; Gogou, M.; 'T Hoen, P. A. C.; de Kort, M.; Stone, H.; Valentine, N.; Pasmooij, A. M. G. Drug Repurposing for Rare: Progress and Opportunities for the Rare Disease Community. Front Med (Lausanne) 2024, 11, 1352803. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1352803.

(25) Pushpakom, S.; Iorio, F.; Eyers, P. A.; Escott, K. J.; Hopper, S.; Wells, A.; Doig, A.; Guilliams, T.; Latimer, J.; McNamee, C.; Norris, A.; Sanseau, P.; Cavalla, D.; Pirmohamed, M. Drug Repurposing: Progress, Challenges and Recommendations. Nat Rev Drug Discov 2019, 18 (1), 41–58. https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168.

(26) Fetro, C.; Scherman, D. Drug Repurposing in Rare Diseases: Myths and Reality. Therapies 2020, 75 (2), 157–160. https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.006.

(27) Otero-Carrasco, B.; Prieto Santamaría, L.; Ugarte Carro, E.; Caraça-Valente Hernández, J. P.; Rodríguez-González, A. Repositioning Drugs for Rare Diseases Based on Biological Features and Computational Approaches. Healthcare (Basel) 2022, 10 (9), 1784. https://doi.org/10.3390/healthcare10091784.

(28) Derks, T. G. J.; Venema, A.; Köller, C.; Bos, E.; Overduin, R. J.; Stolwijk, N. N.; Hofbauer, P.; Bolhuis, M. S.; van Eenennaam, F.; Groen, H.; Hollak, C. E. M.; Wortmann, S. B. Repurposing Empagliflozin in Individuals with Glycogen Storage Disease Ib: A Value-Based Healthcare Approach and Systematic Benefit-Risk Assessment. Journal of Inherited Metabolic Disease 2024, 47 (2), 244–254. https://doi.org/10.1002/jimd.12714.

(29) Murtada, S.-I.; Mikush, N.; Wang, M.; Ren, P.; Kawamura, Y.; Ramachandra, A. B.; Li, D. S.; Braddock, D. T.; Tellides, G.; Gordon, L. B.; Humphrey, J. D. Lonafarnib Improves Cardiovascular Function and Survival in a Mouse Model



of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. eLife 2023, 12, e82728. https://doi.org/10.7554/eLife.82728.

(30) Mian, A.; Hill, B. T. Brexucabtagene Autoleucel for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Expert Opinion on Biological Therapy 2021, 21 (4), 435–441. https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510.

(31) Delforge, M.; Shah, N.; Miguel, J. S. F.; Braverman, J.; Dhanda, D. S.; Shi, L.; Guo, S.; Yu, P.; Liao, W.; Campbell, T. B.; Munshi, N. C. Health-Related Quality of Life with Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Blood Adv 2022, 6 (4), 1309–1318. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005913.

(32) Martin, T.; Usmani, S. Z.; Berdeja, J. G.; Agha, M.; Cohen, A. D.; Hari, P.; Avigan, D.; Deol, A.; Htut, M.; Lesokhin, A.; Munshi, N. C.; O'Donnell, E.; Stewart, A. K.; Schecter, J. M.; Goldberg, J. D.; Jackson, C. C.; Yeh, T.-M.; Banerjee, A.; Allred, A.; Zudaire, E.; Deraedt, W.; Olyslager, Y.; Zhou, C.; Pacaud, L.; Madduri, D.; Jakubowiak, A.; Lin, Y.; Jagannath, S. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti–B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol 2023, 41 (6), 1265–1274. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842.

(33) U.S. Food and Drug Administration (FDA). Biological Approvals by Year. FDA 2024.

(34) Locatelli, F.; Lang, P.; Corbacioglu, S.; Wall, D.; Meisel, R.; Li, A. M.; de La Fuente, J.; Shah, A. J.; Carpenter, B.; Kwiatkowski, J. L.; Mapara, M.; Liem, R. I.; Cappellini, M. D.; Algeri, M.; Kattamis, A.; Sheth, S.; Grupp, S.; Kohli, P.; Shi, D.; Ross, L.; Bobruff, Y.; Simard, C.; Zhang, L.; Morrow, P. K.; Hobbs, W.; Frangoul, H. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β-Thalassemia. Blood 2023, 142, 1053. https://doi.org/10.1182/blood-2023-190534.

(35) HemOnctoday. Gene therapy confers durable benefits for patients with beta-thalassemia. https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20221214/gene-therapy-confers-durable-benefits-for-patients-with-betathalassemia (accessed 2024-02-20).

(36) Mahadeo, K. M.; Baiocchi, R.; Beitinjaneh, A.; Chaganti, S.; Choquet, S.; Dierickx, D.; Dinavahi, R.; Duan, X.; Gamelin, L.; Ghobadi, A.; Guzman-Becerra, N.; Joshi, M.; Mehta, A.; Navarro, W. H.; Nikiforow, S.; O'Reilly, R. J.; Reshef, R.; Ruiz, F.; Spindler, T.; Prockop, S. Tabelecleucel for Allogeneic Haematopoietic Stem-Cell or Solid Organ Transplant Recipients with Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE): A Phase 3, Multicentre, Open-Label Trial. The Lancet Oncology 2024, 0 (0). https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00649-6.

(37) Guide, S. V.; Gonzalez, M. E.; Bağcı, I. S.; Agostini, B.; Chen, H.; Feeney, G.; Steimer, M.; Kapadia, B.; Sridhar, K.; Quesada Sanchez, L.; Gonzalez, F.; Van Ligten, M.; Parry, T. J.; Chitra, S.; Kammerman, L. A.; Krishnan, S.; Marinkovich, M. P. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. New England Journal of Medicine 2022, 387 (24), 2211–2219. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206663.

(38) Mendell, J.; Shieh, P.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Reash, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Sabo, B.; Woods, J.; Skura, C.; Mao, H.; Staudt, L.; Potter, R.; Griffin, D.; Lewis, S.; Wang, S.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L. A Phase 2 Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (S48.004). Neurology 2023, 100 (17_supplement_2), 3035. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000202973.

(39) Safary, A.; Akbarzadeh Khiavi, M.; Mousavi, R.; Barar, J.; Rafi, M. A. Enzyme Replacement Therapies: What Is the Best Option? Bioimpacts 2018, 8 (3), 153–157. https://doi.org/10.15171/bi.2018.17.

(40) Raebel, E. M.; Wiseman, S.; Donnelly, C.; Mathieson, T.; Pountney, J.; Crowe, J.; Hopkin, J. Real-Life Impacts of Olipudase Alfa: The Experience of Patients and Families Taking an Enzyme Replacement Therapy for Acid Sphingomyelinase Deficiency. Orphanet J Rare Dis 2024, 19 (1), 36. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03020-4.

(41) Malec, L. Treatment of Bleeding Episodes with Efanesoctocog Alfa in Children with Severe Hemophilia A in the XTEND-Kids Phase 3 Study; ASH, 2023.

(42) Diaz, G. A.; Schulze, A.; McNutt, M. C.; Leão-Teles, E.; Merritt, J. L.; Enns, G. M.; Batzios, S.; Bannick, A.; Zori, R. T.; Sloan, L. S.; Potts, S. L.; Bubb, G.; Quinn, A. G. Clinical Effect and Safety Profile of Pegzilarginase in Patients with Arginase 1 Deficiency. J Inherit Metab Dis 2021, 44 (4), 847–856. https://doi.org/10.1002/jimd.12343.

(43) Garrelfs, S. F.; Frishberg, Y.; Hulton, S. A.; Koren, M. J.; O'Riordan, W. D.; Cochat, P.; Deschênes, G.; Shasha-Lavsky, H.; Saland, J. M.; van't Hoff, W. G.; Fuster, D. G.; Magen, D.; Moochhala, S. H.; Schalk, G.; Simkova, E.; Groothoff, J. W.; Sas, D. J.; Meliambro, K. A.; Lu, J.; Sweetser, M. T.; Garg, P. P.; Vaishnaw, A. K.; Gansner, J. M.; McGregor, T. L.; Lieske, J. C. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. New England Journal of Medicine 2021, 384 (13), 1216–1226. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021712.

(44) Lesokhin, A. M.; Tomasson, M. H.; Arnulf, B.; Bahlis, N. J.; Miles Prince, H.; Niesvizky, R.; Rodrβguez-Otero, P.; Martinez-Lopez, J.; Koehne, G.; Touzeau, C.; Jethava, Y.; Quach, H.; Depaus, J.; Yokoyama, H.; Gabayan, A. E.; Stevens, D. A.; Nooka, A. K.; Manier, S.; Raje, N.; Iida, S.; Raab, M.-S.; Searle, E.; Leip, E.; Sullivan, S. T.; Conte, U.; Elmeliegy, M.; Czibere, A.; Viqueira, A.; Mohty, M. Elranatamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 Trial Results. Nat Med 2023, 29 (9), 2259–2267. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9.

(45) van de Donk, N.; Rasche, L.; Touzeau, C.; Chari, A.; Schinke, C.; Minnema, M.; Berdeja, J.; Oriol, A.; Rodriguez-Otero, P.; Askari, E.; Mateos, M.; Costa, L.; Caers, J.; Krishnan, A.; Vishwamitra, D.; Ma, J.; Qin, X.; Gries, K. S.; Kato, K.; Campagna, M.; Masterson, T.; Hilder, B.; Tolbert, J.; Renaud, T.; Goldberg, J.; Heuck, C.; Moreau, P.; San-Miguel, J. Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D X CD3 Bispecific Antibody, from Monumental-1. Hemasphere 2023, 7 (Suppl), 34. https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000936296.64225.1c.

(46) Andreu, P.; Atay, N. J.; Piccinini, E.; Chiesi, G.; Cioffi, G. Rare Disease Burden of Care and the Economic Impact on Citizens in Germany, France and Italy. 2023.

(47) Nuijten, M.; Capri, S. Pricing of Orphan Drugs in Oncology and Rare Diseases. Journal of Market Access & Health Policy 2020, 8 (1), 1838191. https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1838191.

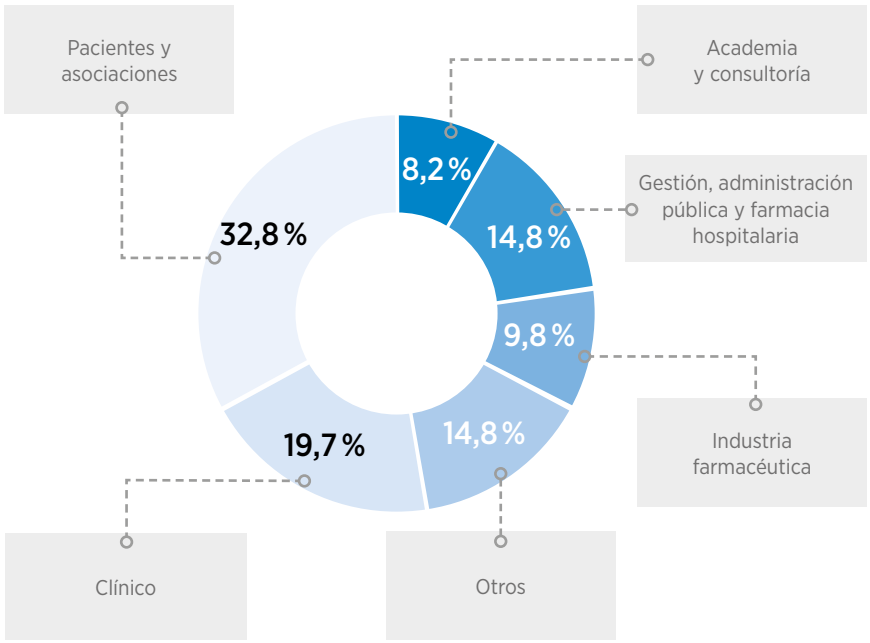
(48) Lanar, S.; Acquadro, C.; Seaton, J.; Savre, I.; Arnould, B. To What Degree Are Orphan Drugs Patient-Centered? A Review of the Current State of Clinical Research in Rare Diseases. Orphanet J Rare Dis 2020, 15 (1), 134. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01400-0.

(49) Global genes. RARE Disease Facts. Global Genes. https://globalgenes.org/rare-disease-facts/ (accessed 2024-02-14).

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN EL ÁMBITO DE LAS EERR

Consejo de redacción de newsRARE

El propósito de este barómetro fue evaluar el conocimiento, la percepción y las expectativas relacionadas con los avances terapéuticos en el campo de las EERR. Se abordan preguntas clave sobre estrategias terapéuticas innovadoras, la importancia de la innovación o la posición de España en investigación, así como ejemplos de enfoques terapéuticos innovadores. A través de esta encuesta, se busca comprender mejor cómo se percibe y se valora la innovación terapéutica en el tratamiento de EERR, así como identificar tendencias y áreas prioritarias para futuras investigaciones y desarrollos terapéuticos. El cuestionario estuvo disponible para su respuesta desde el 2 hasta el 25 de marzo de 2024.



En total, se obtuvieron 61 respuestas completas. De este grupo, el 33 % (n = 20) eran pacientes o representantes de asociaciones de pacientes, el 20 % (n = 12) pertenecían a una especialidad médica o enfermería, el 15 % (n = 9) eran profesionales involucrados en actividades de gestión, administración pública y/o farmacia hospitalaria, el 10 % (n = 6) provenían de la industria farmacéutica, el 8 % (n = 5) eran académicos y consultores y el 15 % (n = 9) pertenecían a otros ámbitos.

CONOCIMIENTO Y PERCEPCIÓN DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN EERR

En la primera parte de este barómetro, nos proponemos analizar el nivel de conocimiento de los encuestados sobre los avances producidos en innovación terapéutica, así como su percepción sobre estas estrategias y su importancia.

Sobre el grado de conocimiento de los encuestados acerca de los avances en innovación terapéutica en el ámbito de las EERR, la mayoría de los encuestados (n = 38; 62 %), tanto pacientes/

FIGURA 1. PERSPECTIVAS SOBRE LA IMPORTANCIA DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN EERR

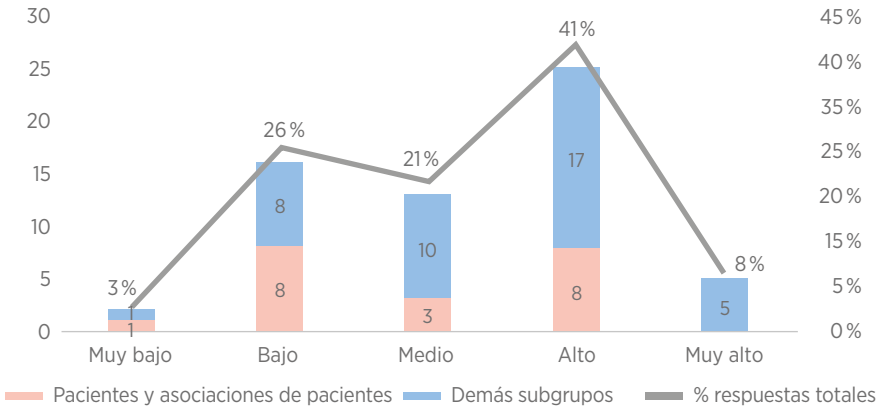
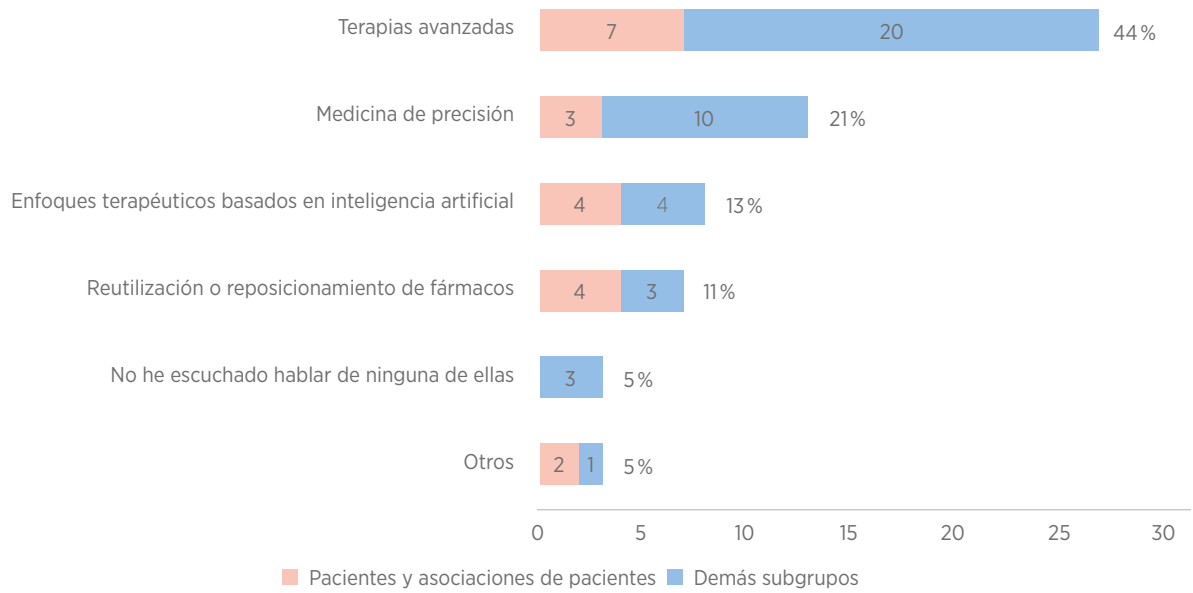


FIGURA 2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS INNOVADORAS MAS CONOCIDAS EN EL TRATAMIENTO DE EERR



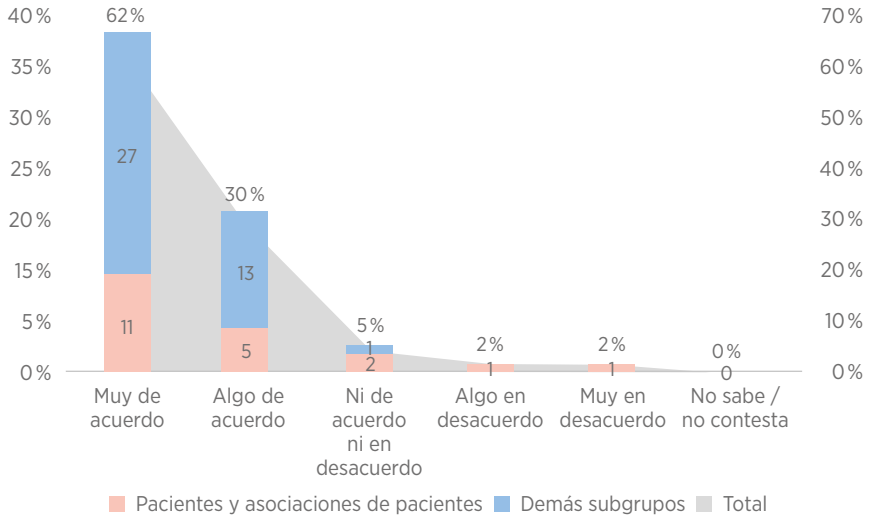
Nota: *en la pregunta abierta se mencionó:* ***1)*** *células madre, nanomedicina, genética, epigenética, psiconeuroinmunidad, microbiota, déficit de DAO y alta histamina en enfermedades autoinmunes;* ***2)*** *todas las opciones y* ***3)*** *medicina de precisión y terapias avanzadas.*

representantes de asociaciones de pacientes como el resto de los participantes, indicaron tener un nivel medio/alto de conocimiento. Solo un 8 % reportaron niveles muy bajos o muy altos de conocimiento (Figura 1).

Las estrategias terapéuticas innovadoras en EERR más conocidas por los encuestados son las terapias avanzadas (44 %), seguidas de la medicina de precisión (21 %) y los enfoques basados en inteligencia artificial (Figura 2).

Por su parte, la mayoría de los participantes están de acuerdo en que la innovación terapéutica constituye la vía más importante para abordar las necesidades no cubiertas de los pacientes con EERR. El 62 % (38 encuestados) están "muy de acuerdo" con esta afirmación, mientras que el 30 % están "algo de acuerdo" (n = 18). Solo una minoría expresó estar en desacuerdo (2 % algo en desacuerdo y 2 % muy en desacuerdo, 2 encuestados en total de los 61) (Figura 3).

FIGURA 3. PERSPECTIVAS SOBRE LA IMPORTANCIA DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN EERR



IMPACTO Y FUTURO DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

En la segunda sección del barómetro, investigamos los beneficios de las nuevas terapias, la posición española en investigación con respecto a la UE y preguntamos por ejemplos de enfoques terapéuticos innovadores.

La mayoría de los participantes (41 %, n = 25), tanto pacientes y asociaciones de pacientes como el resto, consideran que la calidad de vida del paciente será el aspecto más beneficiado ante el desarrollo de nuevas terapias innovadoras en EERR. Le siguen los resultados clínicos del

FIGURA 4. BENEFICIOS PREVISTOS DEL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS INNOVADORAS EN EERR

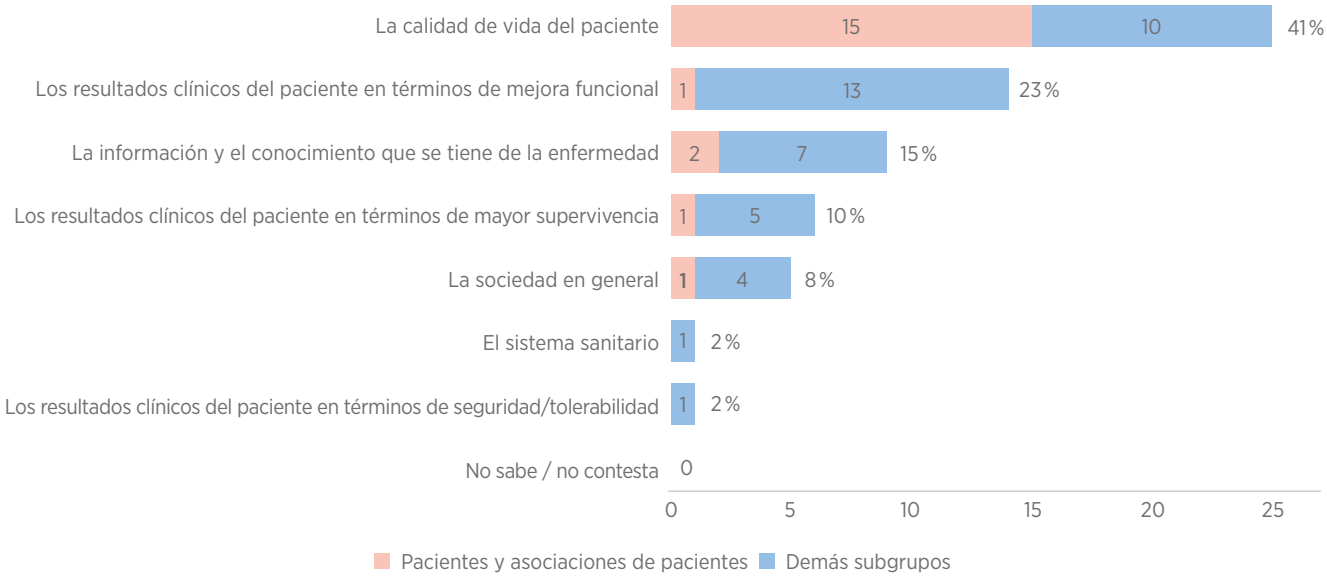
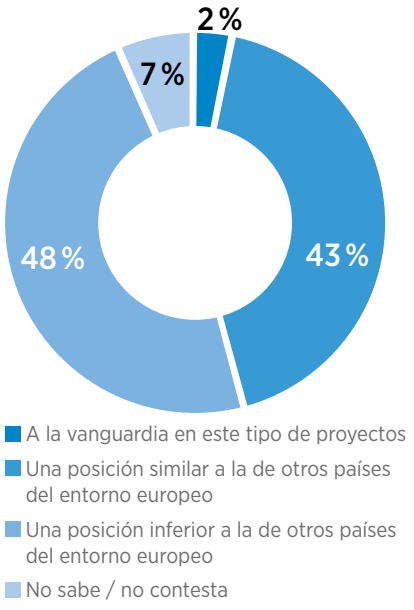


FIGURA 5. LIDERAZGO DE ESPAÑA EN INVESTIGACIÓN PARA LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN EL ÁMBITO DE LAS EERR



paciente en términos de mejora funcional (23% de los participantes) y la información y el conocimiento que se tiene de la enfermedad (15%). Cabe destacar que la opción más votada por aquellos participantes que no son pacientes ni representantes de asociaciones fue la de resultados clínicos del paciente en términos de mejora funcional (Figura 4).

La mayoría de los participantes opina que España ocupará una posición inferior a la de otros países del entorno europeo ante el desarrollo de nuevas terapias innovadoras en EERR (48%, n = 29), en comparación a un 43% que considera que tendrá una posición similar a la de otros países, mientras que solo un 2% cree que estará a la vanguardia en este tipo de proyectos (Figura 5).

Para una mayor riqueza de información, la encuesta incluyó una pregunta solicitando a los encuestados que proporcionaran ejemplos de enfoques terapéuticos innovadores que consideraran de especial interés en el ámbito de las EERR. De los 61 encuestados, un total de 33 (54%) mencionaron conocer algún ejemplo de enfoque terapéutico innovador de especial relevancia en este campo. Estas 33 personas destacaron la diversidad de enfoques terapéuticos avanzados, que abarcan desde la terapia génica hasta la nanomedicina y su aplicación en una amplia gama de enfermedades, incluidas las raras.

Terapia génica y edición génica:

- Se menciona la importancia y el avance de la terapia génica, incluyendo tecnologías como CRISPR-Cas9.
- También se destaca el uso de terapia génica en diversas enfermedades hereditarias, como la atrofia muscular espinal y la cistinosis.

RNA de interferencia:

- Se señala el uso de oligonucleótidos y RNA de interferencia en condiciones como la quilomicronemia familiar.

Avances en tecnología médica:

- Se mencionan tecnologías emergentes como la nanomedicina, para reeducar al sistema inmune o bien reducir los fallos de reconocimiento de las células propias.

- Se menciona el uso de células madre en enfermedades autoinmunes.

Terapias específicas para EERR:

- Se alude al desarrollo de terapias específicas para EERR, como la epidermólisis bullosa y la enfermedad de Huntington.

- Se mencionan terapias dirigidas a proteínas tóxicas utilizando tecnologías innovadoras como editores de bases y ARN circulares.

Evaluación de medicamentos:

- Se habla de nuevas metodologías de evaluación de medicamentos, como el análisis multicriterio, que ofrece una visión más holística de la eficacia de los fármacos.

Otros enfoques terapéuticos:

- Se mencionan otras terapias innovadoras, como las terapias CAR-T en linfomas y terapias biológicas, como moduladores de CFTR para fibrosis quística.

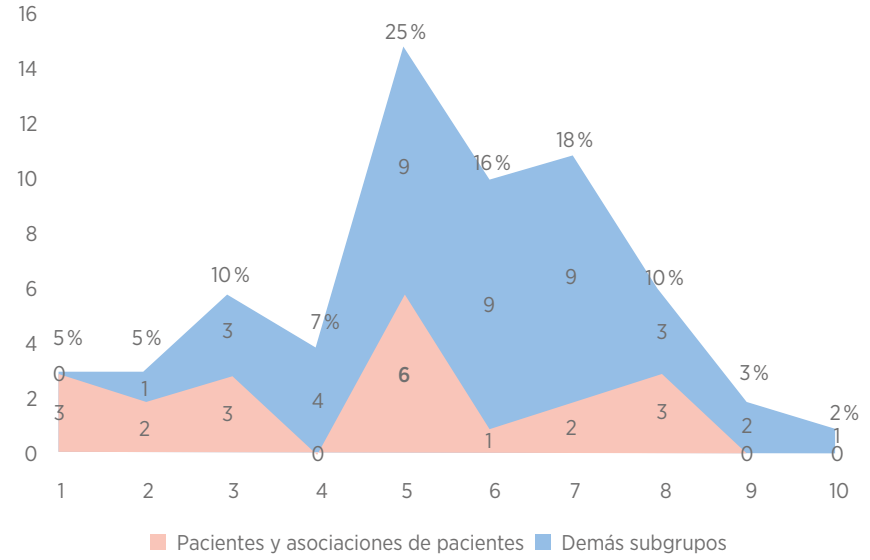
- Se menciona la importancia del reposicionamiento de fármacos en EERR.

EVALUACIÓN DEL PROGRESO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta última sección valora el progreso producido desde la pandemia causada por la COVID-19 y las perspectivas futuras en terapias innovadoras.

La valoración global acerca del desarrollo de nuevas terapias innovadoras en el ámbito de las EERR desde la pandemia oscila principalmente entre 5 y 7 en una escala de 1 a 10,

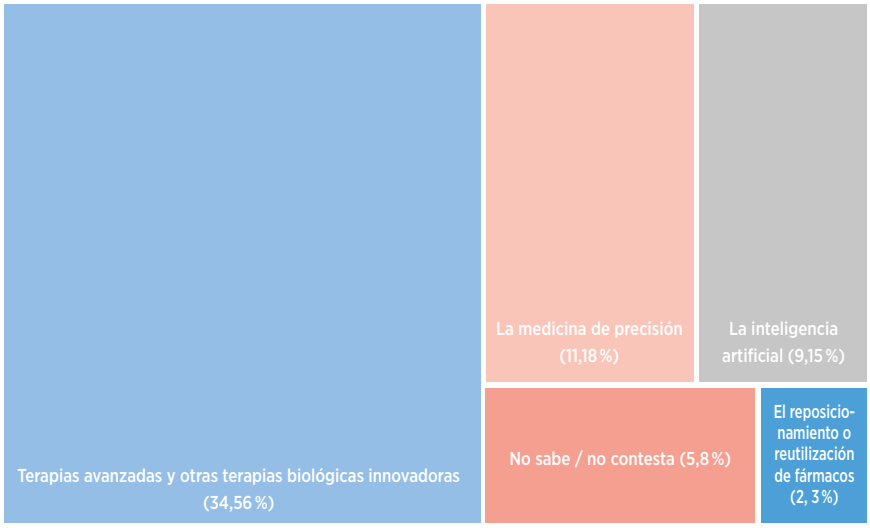
FIGURA 6. VALORACIÓN DEL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS INNOVADORAS EN ENFERMEDADES RARAS DESDE LA PANDEMIA DE LA COVID-19



con un promedio de 5,43 (4,50 en pacientes/asociaciones y 5,88 en el resto). El mayor número de respuestas se encuentra en la puntuación de 5, seguido de cerca por las puntuaciones 6 y 7. Menos participantes otorgaron calificaciones más bajas (1 al 4) o más altas (8 al 10), con solo una respuesta asignada al nivel 10 (Figura 6).

Finalmente, la mayoría de los participantes (56 %, n = 34) cree el enfoque terapéutico innovador que tendrá un mayor impacto en el campo de las EERR en los próximos años será el de las "terapias avanzadas y otras terapias biológicas innovadoras". Le siguen "la medicina de precisión", con un 18 %, y "la inteligencia artificial", con un 15 % (Figura 7).

FIGURA 7. PERSPECTIVAS SOBRE EL IMPACTO FUTURO DE ENFOQUES TERAPÉUTICOS INNOVADORES EN EERR



MENSAJES CLAVE

Conocimiento y percepción de la innovación terapéutica en ERRR

- La mayoría de los encuestados (62 %) afirma tener un conocimiento medio-alto sobre la innovación terapéutica en EERR.
- Las estrategias terapéuticas innovadoras para el tratamiento de EERR más conocidas por los encuestados son las terapias avanzadas (44 %), la medicina de precisión (21 %) y los enfoques terapéuticos basados en inteligencia artificial (13 %).
- La gran mayoría de participantes (92 %) está de acuerdo en que la innovación terapéutica constituye la vía más importante para abordar las necesidades no cubiertas de los pacientes con EERR.

Impacto y futuro de la innovación terapéutica

- La mayoría de participantes (41 %) considera que la calidad de vida del paciente será el aspecto más beneficiado ante el desarrollo de terapias innovadoras en EERR, seguido por los resultados clínicos del paciente en términos de mejora funcional (23 %), y la información y el conocimiento que se tiene de la enfermedad (15 %).
- Según casi la mitad de los encuestados, España ocupará una posición inferior a la de otros países del entorno europeo ante el desarrollo de nuevas terapias innovadoras en EERR, mientras que el resto considera que tendrá una posición similar.
- Más de la mitad (54 %) de los encuestados conoce algún ejemplo de enfoque terapéutico innovador de especial interés en EERR; destacan la diversidad de enfoques terapéuticos avanzados, desde la terapia génica hasta la nanomedicina, y su aplicación en una amplia gama de enfermedades, incluidas las raras.

Evaluación del progreso actual y perspectivas futuras

- Los encuestados otorgan una valoración intermedia (promedio de 5,4 sobre 10) al desarrollo de nuevas terapias innovadoras en el ámbito de las EERR producido desde la pandemia de la COVID-19.
- El 56 % de los participantes es optimista respecto al futuro de las terapias avanzadas y otras terapias biológicas innovadoras, afirmando que tendrán un mayor impacto en el campo de las EERR en los próximos años.



2017-2023: STATE OF THE ART OF GENE THERAPIES IN RARE DISEASES IN EUROPE: THE DYNAMICS OF CLINICAL R&D, NEW APPROVED TREATMENTS AND EXPECTED THERAPIES IN THE PIPELINES

Gicquel T, Cortial L, Lutsyk K, Forget S, Braun S, Boyer PO, Laugel V, Blin O. 2017-2023: state of the art of gene therapies in rare diseases in Europe: the dynamics of clinical R&D, new approved treatments and expected therapies in the pipelines. Rare Dis Orphan Drugs J. 2023;2(4):23. http://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2023.29



ALBERTO JIMÉNEZ MORALES

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

La innovación en el ámbito del medicamento continúa imparable. Tal es así, que ha surgido un nuevo concepto de medicamentos denominados "terapias avanzadas". Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) que incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Dentro de las terapias avanzadas, la terapia génica es la esperanza para muchas enfermedades raras (EERR) para las que no hay un tratamiento o bien hay un tratamiento sintomático de esa patología. Hasta la irrupción de estas nuevas terapias, tradicionalmente se comercializaban fármacos de molécula pequeña que en el contexto de las enfermedades raras tienden a actuar más sobre el tratamiento de los síntomas que sobre la curación de estas patologías.

La terapia génica engloba factores de transcripción y compensación de proteínas intracelulares disfuncionales relacionadas con alteraciones del ADN e incluso suministrando a las células o tejidos una copia funcional del gen mutado. Por ello, las terapias génicas tienen el potencial de corregir los defectos genéticos subyacentes, ofreciendo

Dentro de las terapias avanzadas, la terapia génica es la esperanza para muchas enfermedades raras para las que no hay un tratamiento o bien hay un tratamiento sintomático de esa patología



una cura en lugar de simplemente controlar los síntomas.

El número de nuevos medicamentos comercializados destinados a EERR hay ido en progresión desde el año 2000, pasando de ocho medicamentos para enfermedades raras autorizados por EMA ese año a 169 los medicamentos disponibles para casi un centenar de patologías diferentes, junto a más de 2.100 designaciones huérfanas en 2019. En el año 2022, el último informe anual de aprobaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), correspondiente refleja que de los 41 medicamentos innovadores (con principio activo nuevo) autorizados el año pasado, el 39% (16) están destinados a tratar enfermedades raras.

COMENTARIO

Pese al incremento de nuevos medicamentos destinados a enfermedades raras, sigue habiendo muchas patologías sin un tratamiento o bien sin un tratamiento curativo. ¿Es la terapia génica la esperanza para estos pacientes? ¿Se están haciendo ensayos clínicos de terapia génica para enfermedades raras o se seguirán destinando a enfermedades más prevalentes como ha sucedido con la mayoría de los medicamentos aprobados hasta ahora? Esta es la pregunta que se han hecho los autores de este artículo. Para ello han usado las bases de datos de EudraCT, GENOTRIAL y ClinicalTrials.gov, siendo esta última la que más se usa en el ámbito de la farmacia hospitalaria para conocer los últimos ensayos clínicos que están realizándose por lo que la selección ha sido la correcta. En las tres bases de datos se buscó usando como criterios de búsqueda "enfermedades raras" y "terapia génica". Es posible que haya algún sesgo en la búsqueda porque no todos los ensayos puede que estén bien etiquetados como terapia génica o bien la patología esté clasificada como enfermedad rara. Pese a este sesgo, entiendo que la mayoría de los ensayos clínicos deben estar bien clasificados al menos desde la perspectiva de que están destinados a una EERR.

Una vez extraídos los ensayos, los autores han clasificado según la fase en la que está dicho ensayo y para qué patologías están destinadas. El artículo refleja por un lado los tratamientos que con éxito se ensayaron y ya están comercializados, pero también hace una estimación de los nuevos tratamientos que están por venir y qué patologías serán las que se beneficien en breve, una vez aprobado el medicamento por las agencias.



JAVIER VENTOSA RIAL

Subdirector Xeral de Atención Sociosanitaria e innovación Asistencial, Direccion Xeral de Maiores e Atención Sociosanitaria. Conselleria de Política Social e Xuventude, Xunta de Galicia

INNOVACIÓN EN LOS CUIDADOS SOCIOSANITARIOS

¿Qué papel juegan los servicios sociales en la atención integral de las personas con enfermedades raras (EERR)?

JV: En todo proceso que genera una importante morbilidad, hay una parte de los cuidados y del desarrollo personal y social que no puede abarcarse solo desde una perspectiva sanitaria y ahí es donde intervienen los servicios sociales.

El objetivo de los servicios sociales es dar una atención sociosanitaria conforme a las necesidades de las personas afectadas, de acuerdo con los servicios de apoyo que estén en el entorno más próximo al paciente y a los que puedan acceder tanto las personas afectadas como sus familias en todos los ámbitos de su vida, como pueden ser el social, educativo y laboral. Todo esto integrado y coordinado con el sistema sanitario y el sistema educativo es lo que define una atención integral.

¿Cuáles son las principales necesidades no clínicas de las personas con EERR y sus familias?

JV: Hay que tener en cuenta, en primer lugar, que las EERR, en su mayoría, son enfermedades crónicas y complejas. Crónicas porque se alargan en el tiempo y complejas porque su impacto no es solo sanitario, sino también social y psicológico.

Como enfermedades crónicas, muchas de sus necesidades básicas son comunes con el resto de las enfermedades crónicas. Sin embargo, el impacto en las personas y en su entorno es diferente.

De forma general, lo que este colectivo demanda es tener información sobre la enfermedad y conocer qué evolución va a tener en el futuro y el impacto esperable sobre el paciente y sobre su entorno. También es necesaria una asistencia integral, no solo en los aspectos sanitarios, sino que abarque también el apoyo psicológico y apoyo en los cuidados junto con un apoyo económico para afrontar los gastos derivados de aspectos específicos relacionados con la enfermedad, como es el acon-

dicionamiento del hogar, disponer de dispositivos de confort y seguridad, etc. Asimismo, se necesita el acceso a otros recursos, como la atención temprana y apoyo para una educación plena y ajustada a sus necesidades específicas, y en temas laborales, tanto para favorecer la conciliación familiar como para el acceso al mercado laboral de estas personas afectadas por EERR.

Usted ha participado como experto en el documento "Estado de situación y oportunidades de transformación en el nuevo contexto digital", en este informe el objetivo fue ofrecer un análisis de situación del contexto de las EERR a nivel europeo, nacional y autonómico. ¿Qué medidas está tomando la Conselleria de Política Social de Galicia para cubrir las necesidades no clínicas de las personas con EERR?

JV: Resulta difícil establecer un marco específico que englobe a la totalidad de las EERR, pero más allá de un abordaje específico y concreto de cada caso, desde la Conselleria de política social de la Xunta de Galicia, estamos desarrollando distintas líneas de actuación que tendrán una repercusión importante en el ámbito de la atención sociosanitaria, tanto en lo concerniente a EERR como otras enfermedades crónicas. De forma resumida, estas líneas son las siguientes:

Por un lado, estamos optimizando la coordinación entre las actuaciones sanitarias y las sociales. El objetivo es identificar y desarrollar sinergias. En la actualidad en Galicia, la historia clínica electrónica es compartida por los profesionales sanitarios de ambos ámbitos, es decir, hospitales, atención primaria y los servicios sociales comparten una historia clínica única. Creo que en España y en Europa somos una excepción. Esto tiene algunas ventajas, pues nos ha permitido agilizar los tiempos y los trámites tanto para la valoración de la dependencia y de la discapacidad, mantener el continuo asistencial de los cuidados al pasar de un entorno sanitario a un entorno social y favorecer el seguimiento compartido de los casos complejos fuera del entorno sanitario (es decir en el domicilio del paciente).

En la actualidad, en Galicia la historia clínica electrónica es única y compartida por los profesionales sanitarios de atención primaria, atención hospitalaria y servicios sociales, lo que es único en España y en Europa

Otra línea que hemos desarrollado es mejorar los tiempos en los procesos de reconocimiento del grado de discapacidad y de dependencia. Para ello hemos unificado los criterios en la valoración de la dependencia y discapacidad; hemos desburocratizado y agilizado los trámites: implantación del acto único y hemos establecido un plan de refuerzo de los equipos de valoración de la dependencia y de la discapacidad.

Una tercera línea es establecer un catálogo de recursos y prestaciones. Estamos desarrollando normativamente la atención temprana que garantice el acceso en condiciones de equidad a los servicios asistenciales, tales como la rehabilitación, logopedia y atención psicológica. Estamos desarrollando los servicios de atención postemprana y su puesta en marcha. Flexibilizar y facilitar el acceso a las ayudas de inclusión social introduciendo nuevas tipologías que permitan responder a problemáticas concretas como afrontar gastos derivados de las necesidades de los cuidados. Somos pioneros en esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Una cuarta línea está en los temas de la inclusión social para garantizar una educación plena y ajustada a sus necesidades específicas llevando a cabo políticas de inclusión laboral para las personas con EERR y sus familias y reforzando los programas de respiro familiar.

También se están reforzando los modelos de atención no presencial. Mediante el uso de las nuevas tecnologías hemos desarrollado un nuevo modelo de cuidados sociosanitarios con cuatro finalidades: mejorar la seguridad de las personas, su confort, la calidad de la asistencia prestada y facilitar el trabajo de los profesionales sociosanitarios.

Por último, apoyar al movimiento asociativo en el desarrollo de actividades y programas, así como colaborar con asociaciones que ofrecen servicios complementarios a los que ofrece la administración.

El documento anterior recoge en un decálogo 10 líneas de actuación para la mejora de la atención sanitaria de personas con EERR ¿Qué 3-4 considera bajo su punto de vista que son las más importantes?

JV: Yo creo que todas son importantes, pero puestos a escoger, me quedaría con la elaboración y validación de un herramienta estructurada para la recogida de datos, que se traduzca en una base de datos compartida e interconectada a nivel nacional y europeo, que será la piedra angular necesaria tanto para la investigación como para la toma de decisiones clínicas en estos pacientes. La segunda línea que yo resaltaría sería la necesidad de una estrategia nacional que armonice los diferentes planes autonómicos y garantice la equidad en el acceso a la mejor asistencia posible a los ciudadanos con independencia de dónde vivan, de forma que esta no dependa del código postal.

También destacaría trabajar en la autorización condicional de medicamentos huérfanos, para un acceso temprano que incluya el valor social y no solo económico en los análisis de coste-beneficio. Por último, mejorar los servicios de atención, tanto sociales como sanitarios, para ofrecer mejores servicios y más próximos al domicilio del paciente.

La elaboración y validación de una herramienta estructurada para la recogida de datos, que se traduzca en una base de datos compartida e interconectada a nivel nacional y europeo, será la piedra angular necesaria tanto para la investigación como para la toma de decisiones clínicas

¿Qué innovaciones se están implementando o se podrían implementar para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EERR, especialmente a través de la atención domiciliaria y la digitalización, por ejemplo, en un caso de la miastenia gravis?

JV: Actualmente, como ya he mencionado, estamos desarrollando un nuevo modelo de cuidados sociosanitarios que se apoya en el uso de las nuevas tecnologías para el seguimiento y el cuidado de las personas.

Estamos rematando lo que llamamos "La residencia digital inteligente" que supone la sensorización de habitaciones y espacios comunes de 22 residencias públicas, para mejorar el confort y seguridad de los usuarios. Se trata de dotarlas de dispositivos que mejoran y facilitan el trabajo de los profesionales: como *tablets* en las habitaciones que permiten el registro a pie de cama de los cuidados programados y la toma de las constantes más habituales de forma inalámbrica trasladando, de forma automática, toda la información al historial clínico. También nos facilita consultar, en cualquier momento, la ficha del paciente.

Pues bien, hemos empezado a trasladar todo esto a los domicilios de los pacientes, junto con un sistemas de geolocalización y un sistema de alarmas que son recepcionadas y gestionadas en una central. Esto permitiría, por ejemplo, que nuestro paciente con miastenia gravis pueda establecer una videollamada para su seguimiento, disponer del registro automático de sus constantes, tener un registro su actividad en el domicilio (si se levanta, si se acuesta, si se mueve o no, si abre la nevera, etc.) y ver su evolución (en estos pacientes sus capacidades suelen empeorar de forma progresiva a lo largo del día). Nos permite detectar caídas y nos puede activar alarmas en caso de existir humo o gases. Por último, podemos tener su geolocalización fuera del domicilio a través de un reloj que puede recibir llamadas y mensajes y dispone de un botón de alarma que puede pulsar por si necesita asistencia.

Lo más importante es que todos los datos que vamos obteniendo se van a ir procesando y nos permitirán obtener perfiles que nos puedan ayudar a tomar decisiones de forma preventiva, de cara al futuro, en casos similares. Evidentemente todo este sistema está coordinado con la teleasistencia sanitaria, en aquellos casos donde se precise, de forma que se eviten duplicidades y se mejore la eficacia.

En diciembre de 2023 se ha aprobado un nuevo decreto en Galicia que amplía de forma significativa el cribado neonatal al aumentar el número de EERR ¿podría explicar en qué consiste esta ampliación del cribado neonatal en Galicia? ¿qué EERR se incluyen y cómo se ha posicionado Galicia como líder en este ámbito?

JV: Actualmente en Galicia se hacen un cribado neonatal que incluye 37 enfermedades genéticas y endocrino-metabólicas (solo nos supera Italia en el conjunto de la Unión europea). Pero, más allá de las tres últimas que se han aprobado (la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, la mucopolisaca-



ridosis adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X tipo I y la enfermedad de Pompe), la importancia de este decreto (el Decreto148/2023) es que regula la creación del Comité asesor del programa de cribado neonatal. Este Comité tiene, entre otras atribuciones, la capacidad para incorporar nuevas enfermedades a ser cribadas en la cartera de servicios, siempre basado en la evidencia científica y va a ser quien defina las líneas de investigación prioritarias en este campo. El Comité estará conformado por una presidencia, siete vocalías (procedentes mayoritariamente del ámbito clínico) y una secretaría. La existencia de este Comité junto con la Estrategia Gallega en Enfermedades Raras (que establece el modelo asistencial para las mismas, optimizando los recursos y estableciendo criterios homogéneos para todas las áreas sanitarias a fin de garantizar el diagnóstico en el plazo lo más reducido posible) nos colocan en una situación, no me gusta usar la palabra líder, pero sí avanzada dentro del conjunto nacional.

¿Cuáles son los retos y desafíos que enfrenta la Conselleria de Política Social de Galicia para mejorar la atención a las personas con EERR y sus familias?

JV: La respuesta a esta pregunta es muy fácil: todos. Cómo avanzar desde una gestión macro en la atención sociosanitaria para atender la demanda de multitud de colectivos con problemas y necesidades muy dispares, hacia una microgestión de casos con necesidades particulares y especiales, respetando los derechos de uno y otros y actuando con equidad en la toma de decisiones, no es nada fácil, pero se intenta.

Necesitamos avanzar desde una gestión macro en la atención sociosanitaria para atender la demanda de multitud de colectivos con problemas y necesidades muy dispares, hacia una microgestión de casos con necesidades particulares y especiales, respetando los derechos de uno y otros y actuando con equidad en la toma de decisiones

¿Qué necesitamos? Pues concretando un poco más, necesitamos desarrollar sistemas que nos permitan detectar estos casos de forma precoz; necesitamos formar al personal evaluador de la dependencia y la discapacidad, no solo para atender el caso que se le presenta en un momento determinado, sino con una perspectiva futura de su evolución para adecuar el acceso a las diferentes prestaciones en función de esta y también necesitamos formar al personal de atención directa en los cuidados ante requerimientos de cuidados complejos. Sobre todo, poner empeño en transmitir a los afectados y a su familiares que no están solos.



EDUARDO TIZZANO FERRARI

Pediatra y director del Área de Genética Clínica y Molecular del Hospital Vall d'Hebron. Jefe del Grupo de Medicina Genética del Instituto de Investigación Vall d'Hebron

LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL Y LA REVOLUCIÓN DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

¿Podría hablarnos brevemente sobre su trayectoria profesional y qué le motivó a especializarse en el Área de Genética Clínica y Molecular y, en particular, en la Unidad de Enfermedades Raras? ¿Qué le atrajo específicamente al campo de la atrofia muscular espinal (AME)?

ET: Yo soy pediatra y genetista, me formé y empecé a trabajar en Argentina, luego he trabajado aquí en Barcelona y en el *Hospital for Sick Children* en Toronto, Canadá. En todos estos años he desarrollado estudios y me he formado sobre la genética, que tiene básicamente tres ramas importantes: una es la genética clínica, la otra es el asesoramiento genético y la tercera es el laboratorio de genética.

En las tres ramas, he tenido experiencia y, como el 80 o el 90% de las enfermedades raras (EERR) son de etiología genética, a medida que investigas en genética te estás interesando por estas. En mis primeros años en los que yo trabajaba como internista en pediatría, teníamos muchos casos de atrofia muscular espinal (AME) que ingresaban y se atendían. Siempre tuve un particular interés ya que todos los niños tenían un desarrollo intelectual normal, eran muy despiertos, pero tenían una debilidad muscular tan importante que los hacía muy vulnerables y fallecían en uno o dos años. Desde siempre fui sensible a esta evolución tórpida de la enfermedad en los niños que, potencialmente, podrían integrarse en la sociedad e interactuar con más personas de una manera casi de igual a igual si uno pudiera manejar su debilidad muscular.

Todo eso me motivó durante muchos años y en toda mi investigación. Desde el punto de vista de la genética y desde el punto de vista de la parte clínica, siempre he tenido a la AME como una de mis enfermedades predilectas, además he hecho una muy buena interacción con los pacientes afectados. Hemos sido pioneros en el desarrollo de esta relación entre las familias y los profesionales.

¿Podría describir qué es la AME y cuáles son sus características principales?

ET: La AME es una enfermedad que afecta a las neuronas motoras que cursa con debilidad muscular generalizada En algunos casos, la enfermedad

es muy grave y los niños no pueden llegar a sentarse ni sostener la cabeza. Hay formas intermedias en las que los niños pueden sentarse, pero no logran caminar. También existen formas menos graves en las que los niños caminan, pero pueden perder esa deambulación autónoma a lo largo del tiempo.

Desde el punto de vista motor la AME es una enfermedad frustrante. Los padres realmente ven como su hijo interactúa con el medio; en general, son personas que tienen muy buena interacción social, pero su debilidad muscular no los deja desarrollarse como corresponde. Los problemas respiratorios son los más importantes, estos problemas pueden complicarse y causar el fallecimiento en los casos más graves.

En relación con la AME, ¿cuáles considera que han sido los avances más significativos en los últimos años en cuanto a su conocimiento, prevención y tratamiento? ¿Qué impacto han tenido estos avances en la vida de los pacientes con AME?

ET: En los últimos años, se ha producido una revolución copernicana en el campo de la AME. Esta enfermedad, que antes solo podía ser tratada con rehabilitación, operaciones de escoliosis, apoyo respiratorio y seguimiento de los pacientes, ha visto cómo gracias a los avances en el conocimiento genético se han desarrollado terapias muy específicas que actúan sobre la atrofia muscular espinal.

La AME ocurre porque falta un gen, un gen principal muy potente que ayuda a que las personas se puedan mover con facilidad. Existe un gen complementario presente en todos los pacientes, pero este gen complementario es incapaz de suplir exactamente la misma función.

Yo siempre digo que el gen principal, que se llama *SMN1*, el gen potente por así decirlo es como un "superdeportivo" y el gen complementario, que no es potente es como un "utilitario". En la autopista de la vida necesitas tener un motor o un coche potente para avanzar. Lo mismo ocurre en la AME, los "utilitarios", que tienen todos los pacientes, son los que se utilizan inicialmente para estimularlos, es decir, para cambiarlos, darles medicaciones que puedan ayudar a que funcionen, no quizás como el "superdeportivo", pero mucho más potente de lo que serían naturalmente. Así que esos "utilitarios" tuneados permiten que estos pacientes puedan tener un mejor tratamiento y una evolución mejor de su debilidad muscular.

En cuanto a la prevención, se ha demostrado que cuanto antes se traten los pacientes en la evolución de la enfermedad, mejor va a ser la respuesta a los tratamientos. Por este motivo, el cribado neonatal ha sido una de las características principales que se ha puesto de manifiesto en la prevención de esta enfermedad.

Otro tratamiento importante, que de alguna manera también ha revolucionado no solo en la AME, sino también casi todas las EERR, es la posibilidad de hacer terapia génica, es decir, reemplazar el gen defectuoso. El "superdeportivo" que les falta a estos pacientes, reemplazarlo con uno nuevo. Esto también ha sido exitoso y los pacientes tienen una buena evolución.

La AME, desde todo punto de vista, es como una revolución en las EERR, porque gracias a los conocimientos de la genética se ha podido desarrollar, estudiar e investigar estas terapias y se ha visto que son eficaces en la mayoría de los pacientes y que tienen que ser administradas lo antes posible en la evolución de la enfermedad, apenas se haga el diagnóstico. Por eso un cribado neonatal donde con estudios genéticos se pueda determinar fácilmente que faltan estos "superdeportivos", permite tener el diagnóstico del paciente y poder hacer la comunicación del diagnóstico a la familia y discutir con ella los distintos tratamientos que podían realizarse en la enfermedad.

¿En qué medida el conocimiento de las causas genéticas de las EERR, como la AME, y el desarrollo de terapias génicas específicas está cambiando la trayectoria de estas enfermedades?

ET: Uno está acostumbrado a ver la historia natural de la enfermedad y observar cómo, en estos pacientes, iba progresivamente apareciendo debilidad. Lo primero que han logrado estas terapias es detener el proceso de la muerte de motoneuronas y hacer que la enfermedad se estabilice. Cuanto más pequeño es el paciente, hay mayor margen de encontrar medidas terapéuticas o encontrar respuestas terapéuticas que sean más importantes, por ejemplo, un bebé que no se sienta y se pueda sentar; o un niño que no se pone de pie y no camina y luego se pone de pie y camina, son respuestas terapéuticas importantes. En los pacientes que ya llevan muchos años de evolución, esta respuesta terapéutica quizás no es tan categórica, pero esta terapia puede ayudar a que se mantenga la fuerza muscular y estos no sigan progresivamente perdiendo esta fuerza muscular, lo que implica que puedan estar también muy felices porque puede llegar a mejorar aspectos de su

vida tan importantes como poder tener la autonomía de masticar bien la comida, poder llevarse la comida a la boca o poder peinarse, tener una cierta autonomía que no les haga dependientes de otras personas.

¿De qué manera el cribado neonatal podría contribuir a la mejora en el pronóstico y la esperanza de vida de las personas con AME?

ET: El cribado neonatal permite detectar la enfermedad en las primeras semanas de vida. Hay casos muy graves que ya manifiestan la enfermedad, pero la pérdida de neuronas motoras que va ocurriendo en la enfermedad es progresiva y, por lo tanto, si uno diagnostica el paciente en el día 3, 4 o 5 de vida e inicia el tratamiento, en pocos días perderán menos neuronas motoras que si un paciente lo iniciamos a los tres o cuatro meses de vida. Por lo tanto, el cribado neonatal ha supuesto también una revolución, porque implica que estos pacientes pueden ser tratados lo antes posible. Lamentablemente, no todos los pacientes son asintomáticos o presintomáticos al nacer, y tenemos que aprender todavía un poco más sobre la enfermedad para poder buscar específicamente cuáles son las medidas que deberíamos tener en esos pacientes.

Se ha creado una alianza europea para que, en el año 2025, todos los países europeos implementen el cribado neonatal de la AME. De esta forma, cada bebé que nazca en territorio europeo podrá ser cribado y tendrá una mejor evolución de la enfermedad

Los avances terapéuticos han significado que nos lancemos a tratar a los pacientes, pero cada vez somos más conscientes de que la respuesta de los pacientes no siempre es la misma. Hay un aspecto personalizado que debemos tener en cuenta, y esto hace que la aproximación a la enfermedad tenga que ser lo más específica posible para cada paciente. Es decir, podemos generalizar el tratamiento, pero la indicación, el seguimiento y la respuesta al tratamiento dependerán en gran medida de las características personales de cada uno de los pacientes. Todavía tenemos mucho que aprender en el campo de la genética, la genómica y los biomarcadores de estos pacientes. Estos últimos pueden ayudarnos a determinar qué pacientes van a tener una mejor evolución y cuáles van a tener una evolución menos eficaz.

Exixte un aspecto importante que es el número de estos "utilitarios" que están en todos los pacientes, si hay una o dos copias de "utilitarios", el paciente va a tener una enfermedad muy grave, pero si tiene tres o cuatro copias, la enfermedad va a ser menos grave. Así que lo que se está haciendo es suplantar estos "utilitarios" o hacer que trabajen un poquito mejor y que el gen sea capaz de producir mayor cantidad de proteína SMN, que es la proteína que necesitan las neuronas motoras. Tanto el pronóstico como la esperanza de vida mejoran considerablemente si se trata a un niño con AME grave de forma presintomática. Logrará caminar, algo que nunca antes se había visto en la evolución natural de la enfermedad. Por lo tanto, cuanto antes se trate a los pacientes, mejor.

En este momento, la mejor herramienta para un diagnóstico temprano es el cribado neonatal. De hecho, se ha creado una alianza europea para que, en el año 2025, que está muy cerca, todos los países europeos implementen el cribado neonatal de la AME. De esta forma, cada bebé que nazca en territorio europeo podrá ser cribado y recibir tratamiento para tener una mejor evolución y desarrollo de la enfermedad. Aunque continuarán siendo afectados desde el punto de vista genético, la debilidad muscular será mucho menor. Esto minimizará al máximo el impacto de la enfermedad en los sistemas de salud, las familias y los propios pacientes.

En 2007 usted recibió el Premio Reina Sofía por su trabajo sobre las contribuciones para el conocimiento, prevención y tratamiento de la AME y para la organización de familias. ¿Qué papel juega la colaboración entre pacientes, familias e investigadores en la lucha contra estas enfermedades?

ET: Cuando en 2007 presentamos nuestra candidatura, habíamos desarrollado en los años anteriores una iniciativa innovadora: establecer contacto con los pacientes de manera activa e incluirlos en los estudios y en el diseño de las diferentes alternativas terapéuticas. Si bien en ese momento aún no se habían desarrollado las terapias modificadoras de la enfermedad, sí se investigaban las posibilidades terapéuticas. Entendíamos que era fundamental involucrar a las familias en todo el proceso, evitando el paternalismo y fomentando su participación activa.

Así pudimos colaborar en el desarrollo de la Fundación de Atrofia Muscular Espinal FundAME, que aglutina a todos los pacientes y familias con esta enfermedad en España. También impulsamos la creación de SMA Europe, una red que conecta a pacientes y asociaciones de países europeos y de otros continentes como Estados Unidos y Latinoamérica.

El movimiento asociativo de pacientes cobró en la AME un valor especial. Este activismo fue reconocido con el premio Reina Sofía a la prevención de la discapacidad y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con atrofia muscular espinal. En aquel momento no existían las terapias actuales, pero se estaba preparando el terreno: capacitando a familias y asociaciones, y creando un núcleo logístico para que, cuando las terapias estuvieran disponibles, se pudiera elaborar un registro, realizar un seguimiento y, sobre todo, conocer el número de personas afectadas en España y su potencial elegibilidad para el tratamiento.

Desde ese punto de vista, ha sido fundamental acercar las familias a los médicos, a los investigadores y al trabajo multidisciplinar que siempre debe tenerse en cuenta en este tipo de enfermedades y en otras enfermedades de tipo genético, consideradas como EERR. La AME siempre va en avance, hay otras pocas enfermedades, como por ejemplo la fibrosis quística que también tiene un tratamiento específico. Estas EERR son de las más frecuentes y de las que más se estudian, además, van un poco por delante, dando el ejemplo a otras EERR que son menos frecuentes y dando esperanzas a las familias que están afectadas con estas enfermedades de que, realmente, invertir en el conocimiento y en la investigación es lo que más sirve para poder llegar a terapias específicas que mejorarán la calidad de vida de todos los pacientes con EERR.

Para finalizar, ¿qué mensaje le gustaría transmitir sobre la importancia de la investigación en enfermedades raras?

ET: El mensaje fundamental es que realmente hay que colaborar entre todos los grupos y hay que colaborar con las familias. En el tema de las EERR, lo primero que hay que hacer es ponerse de acuerdo con las familias, hacer un grupo fuerte que realmente interactúe con los profesionales, que interactúe con los investigadores; poner sensibilidad al tipo de estudios que se están realizando y desde luego con los clínicos tratando de facilitar todas las tareas necesarias. Pero también necesitamos el apoyo de la administración, de los ministerios, en concreto del Ministerio de Sanidad, para que podamos tener ese contacto entre todos.

Esto no se trata de un esfuerzo personal, sino de un esfuerzo concomitante de varios grupos (lo que ahora se llaman *advocacy groups* en la jerga del asociacionismo de las distintas enfermedades) y que tengan el apoyo de distintas entidades para poder seguir trabajando, investigando, asociándose y comunicándose. El ejemplo de la AME puede servir como ejemplo, como aliciente para poder seguir avanzando y lograr, el día de mañana, algún tipo de terapéutica que puedan ser aplicables a todos estos pacientes.

Las EERR son muchísimas, pero afortunadamente el campo está expandiéndose de manera muy importante. Sin embargo, estas terapias presentan un problema: a veces los costes son muy elevados, lo que impacta significativamente en la salud pública. Los recursos son limitados y es muy difícil que todos los pacientes tengan acceso a los tratamientos de manera igualitaria. Creo que esto es un desafío, una asignatura pendiente, en la que todos los colectivos deben colaborar: los profesionales que siguen la enfermedad, las familias, las compañías farmacéuticas, el Ministerio de Sanidad, etc. Es necesario un esfuerzo conjunto para que este progreso continúe y las terapias puedan llegar a un mayor número de personas.

Por último, me gustaría comentar que es importante saber que la comunicación es muy importante entre todas las personas que estamos involucradas en el seguimiento y cuidado de los pacientes con EERR. Es también importante que se empodere a los pacientes y que los profesionales se formen adecuadamente para poder tener un mejor conocimiento de estas EERR. Finalmente, a pesar de hablarse mucho de tratamientos y de genética, España es el único país europeo, en estos momentos, que no tiene reconocida la especialidad de genética clínica, de genética médica. Esto representa un problema a la hora de formar profesionales y contar con un equipo médico capacitado para enfrentar la avalancha de EERR de origen genético que se están investigando y diagnosticando cada vez más gracias a los avances en las técnicas de secuenciación masiva como la exómica y la genómica. Estas técnicas, en un futuro, podrán aplicarse de manera general a toda la población.



MARIA VIEITO VILLAR

Oncóloga e investigadora clínica en la Unidad de Investigación de Terapia Molecular del Cáncer-CaixaResearch, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona

ABORDAJE DEL TUMOR AGNÓSTICO: NUEVO HORIZONTE EN ONCOLOGÍA

El abordaje del tumor agnóstico representa un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer. ¿Podría usted explicar en qué consiste este nuevo enfoque y cuáles son sus principales ventajas e implicaciones clínicas en el ámbito actual de la oncología?

MV: Los oncólogos estamos muy acostumbrados a subespecializarnos en un tipo de tumor concreto, basándonos en criterios anatómicos, hay especialistas en cáncer de pulmón, especialistas en cáncer de mama, en tumores digestivos, etc. Sin embargo, los tumores no funcionan así; existen tumores que tienen orígenes anatómicos muy diferentes y presentaciones distintas, pero que comparten características a nivel molecular. Hemos visto que los pacientes con tumores que se parecen a nivel molecular se pueden beneficiar de realizar tratamientos similares. Y eso es lo que llamamos una terapia tumor agnóstica. Es una terapia que se basa no en el origen anatómico del tumor sino en alguna característica molecular, como, por ejemplo, una alteración molecular. Esto lo tendríamos que enmarcar en un concepto más amplio, como es el concepto de medicina personalizada.

La medicina personalizada consiste en intentar adaptar el tratamiento a cada paciente. Una de las aplicaciones que tiene la medicina personalizada es la terapia tumoral agnóstica, una terapia que tiene en cuenta las alteraciones moleculares del paciente. Este tipo de terapia supone un beneficio muy importante a la hora del desarrollo de fármacos, porque estamos muy acostumbrados a que para poder aprobar un fármaco es necesario realizar un ensayo clínico en cáncer de pulmón, un ensayo clínico en cáncer de mama, un ensayo clínico en tumores digestivos y ginecológicos, etc. Las terapias tumor agnósticas, a veces, están llegando a ser aprobadas en base a grandes estudios en los cuales se incluyen pacientes con distintos tipos de tumores y eso facilita mucho la aprobación de los fármacos, porque evita la necesidad de realizar estudios específicos en cada subtipo tumoral y permite que las terapias puedan llegar antes a los pacientes, beneficiando especialmente a los que tienen un tumor raro porque a veces sería imposible realizar un ensayo clínico con un número suficiente de pacientes como para poder demostrar estadísticamente la eficacia de un fármaco,

cuando estamos hablando de alteraciones moleculares que se pueden producir en menos del 1 % de la población. Estamos hablando de que, hoy en día, tenemos más de 200 subtipos tumorales, encontrar pacientes de cada uno de esos subtipos tumorales, para demostrar la eficacia de un tratamiento, sería imposible y, sin embargo, los enfoques tumor agnósticos nos han permitido llevar avances terapéuticos a subgrupos moleculares muy raros, independientemente del tumor de origen.

Considerando que las terapias tumor agnósticas se basan en las características genéticas y moleculares del tumor, independientemente de su ubicación o histología, ¿cómo puede este enfoque revolucionar el tratamiento del cáncer en el futuro?

MV: Es muy importante saber que de todos los genes que tenemos, que son alrededor de unos 5.000, existen al menos entre 500 y 800 que pueden estar implicados en el cáncer. Desgraciadamente, de ellos, hoy en día, tenemos terapias dirigidas para menos de una cincuentena de alteraciones moleculares; es obvio que nos queda mucho para avanzar. A todas estas alteraciones moleculares que dirigen el crecimiento de los tumores les llamamos *drivers*. Es muy importante que el paradigma de la medicina personalizada y de las terapias tumor agnósticas se generalice a *drivers* cada vez más alejados de los que hemos podido atacar hasta ahora.

> **Es muy importante seguir avanzando y aumentar la probabilidad de encontrar alguna alteración molecular que podamos atacar para hacer que se generalicen las técnicas de diagnóstico molecular que nos permitirán detectar poblaciones raras**

El porcentaje de pacientes que se pueden beneficiar de una terapia personalizada varía muchísimo. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón, particularmente los adenocarcinomas de pulmón, el porcentaje de pacientes que pueden optar a una medicina personalizada en base a los estudios moleculares, es muy alto. Hay otros tumores, incluidos tumores frecuentes como pueden ser el cáncer de páncreas y el cáncer de próstata, en el que el porcentaje de pacientes que pueden optar a un tratamiento personalizado es mucho más bajo. No porque no conozcamos sus *drivers*, sino porque estos *drivers*, hoy en día, no tienen ningún tratamiento farmacológico validado. Es decir, es muy importante centrarnos en ir descubriendo tratamientos que puedan ir dando cobertura a cada vez a más alteraciones moleculares.

Dado que las fusiones NTRK son poco frecuentes, pero se encuentran en una amplia variedad de tumores, y la vía TRK juega un papel crucial en la enfermedad, ¿de qué manera las terapias dirigidas con inhibidores de TRK, pueden ser una opción de tratamiento viable para pacientes con tumores NTRK+, independientemente del tipo de tumor o la ubicación de este?

MV: Para aquellos tumores en los que el diagnóstico nos hace pensar que tendrán una fusión de NTRK, el futuro está claro; estos pacientes, una vez diagnosticados, se analizarán molecularmente y se tratarán con inhibidores de TRK y esto supondrá un aumento de su supervivencia, incluso podremos multiplicar varias veces la supervivencia de los pacientes. Esto es algo que ha cambiado radicalmente el pronóstico de tumores, como puede ser los fibrosarcomas y los tumores cerebrales de alto grado pediátricos, con lo cual ha sido un avance importantísimo.

Para otros tumores, donde la prevalencia de las alteraciones de NTRK es mucho más rara, creo que es muy importante que se generalicen las pruebas de diagnóstico molecular porque es la única manera de detectarlos. Es verdad que la probabilidad de detectar una alteración de NTRK en cáncer de pulmón o en cáncer de mama, por ejemplo, sería alrededor de un 0,1 % o menor en muchos tumores sólidos. Pero los pacientes con alteración de NTRK se benefician independientemente del diagnóstico, con un aumento de varias veces lo que vivirían si no recibirían estos fármacos.

¿Dónde los vamos a poder detectar? Pues en tumores en los cuales no solo se pueden dar fusiones de NTRK, sino que hay una probabilidad de detectar algún tipo de alteraciones moleculares *driver* en NTRK que podamos atacar. Esto justifica pagar lo que cuesta hacer un estudio molecular.

En el cáncer de pulmón, esto está pasando; le pregunta es: ¿justifica económicamente la probabilidad de encontrar una fusión de NTRK, hacer un análisis molecular a todos los pacientes que se diagnostican con un adenocarcinoma de pulmón en España? Pues no, pero

como en el mismo panel de genes, en el que analizaremos otras alteraciones moleculares mucho más frecuentes y que es importante analizar como EFGR, ALK, ROS, ReT... ya va incluido en el NTRK y detectamos estas fusiones por el mismo precio, favorecemos que los pacientes se beneficien del tratamiento. En estos casos pacientes con cáncer de pulmón que tienen una fusión de NTRK se están detectando y en muchos casos se están pudiendo beneficiar de los inhibidores de TRK, mientras que los pacientes que tienen una probabilidad similar pero que tienen un tumor en los cuales no se suele realizar un estudio molecular, no pueden ser detectados y no pueden optar a este tipo de tratamientos. Por eso es tan importante seguir avanzando, seguir aumentando la probabilidad de encontrar alguna alteración molecular que podamos atacar, porque eso va a hacer que se generalicen las técnicas de diagnóstico molecular y que podamos detectar poblaciones raras.

El desarrollo de nuevos tratamientos para tumores raros presenta un desafío importante: la baja frecuencia de estos tipos de cáncer dificulta la realización de ensayos clínicos con un tamaño de muestra suficiente. En este contexto, ¿qué ventajas pueden presentar los diseños innovadores de ensayos clínicos, por ejemplo, los tipo basket, para la investigación de nuevos tratamientos en tumores raros?

MV: Los ensayos tipo *basket* son muy beneficiosos para los tumores raros porque, por definición, en este tipo de ensayo lo que importa es la alteración molecular. Por eso se llama *basket*, cestas, porque es una cesta donde tú vas metiendo distintos subtipos tumorales que lo que tienen en común es la misma alteración molecular y el mismo tratamiento. Para un paciente que tiene un tumor raro, es mucho más difícil poner en marcha un ensayo clínico específico porque es muy difícil encontrar un número de pacientes suficiente, y también es difícil encontrar financiación. Poder participar en un ensayo clínico que está dirigido para cualquier tipo tumoral resulta mucho más fácil, y, además, sabemos que, en algunos subtipos tumorales raros, la frecuencia de alteraciones moleculares que podemos atacar es mucho más habitual que en los tumores más frecuentes, por lo que en algunos casos puede ser incluso una ventaja tener un tumor raro, porque sabemos que ese tumor raro se caracteriza porque en muchas ocasiones tiene una alteración molecular en concreto. Esto, por ejemplo, ha pasado con el tumor secretor de las glándulas salivales; este tumor era un tumor huérfano hasta que se descubrió que prácticamente en el 100% de los casos presenta alteraciones de NTRK. Hoy en día, eso ha permitido que los pacientes se incluyan en ensayos clínicos tipo *basket* basados en esta alteración y que su tratamiento haya cambiado radicalmente, al poder optar a inhibidores de TRK. Esto también está pasando en los gliomas de bajo grado de la edad pediátrica, que con mucha frecuencia presentan fusiones del gen BRAF; ya hay un ensayo clínico con un inhibidor específico donde se han priorizado esos pacientes que tenían un tumor raro para realizar una estrategia de medicina personalizada que va a evitar que estos pacientes tengan que recibir quimioterapia en el futuro.

La baja frecuencia de este tipo de tumores dificulta las comparaciones directas con un tratamiento de referencia en ensayos clínicos, ¿considera usted que el uso de comparaciones intrapaciente en el análisis de moléculas con indicación tumor agnóstico en tumores raros es una alternativa válida?

MV: Una comparación intrapaciente significa que vamos a comparar el beneficio obtenido por el tratamiento experimental (el tratamiento personalizado) con el tratamiento que el paciente ha recibido inmediatamente antes. Muchos pacientes con tumores raros reciben tratamientos de quimioterapia hasta que se hacen los estudios moleculares y se ve que tienen una alteración molecular. Estamos acostumbrados a que con la quimioterapia el beneficio más importante lo recibimos la primera vez que se administra al paciente quimioterapia porque el tumor tarda un tiempo en desarrollar resistencias. Por lo general, el beneficio mayor lo encontraremos en el primer tratamiento que recibe el paciente, en el segundo, encontraremos un beneficio menor y el tercero, aún más pequeño. En la comparación intrapaciente se comparar la progresión con el tratamiento experimental que el paciente recibe frente a la progresión de una, dos o tres líneas de quimioterapia previa. Lo normal, si el tratamiento experimental no fuera un tratamiento bueno, sería que el tratamiento experimental funcionara peor, porque los tumores, según van avanzando son más agresivos. Lo que vemos con los inhibidores de TRK, y con otros fármacos aprobados según estudios intraindividuales de este tipo, es que comparamos la duración del tratamiento con un inhibidor de TRK con la de este inmediatamente anterior, la duración del tratamiento con un inhibidor de TRK puede ser de años.

De hecho, la mediana de tiempo en que los pacientes permanecen en tratamiento con un inhibidor de TRK suele ser alrededor de un año, incluso más si el tratamiento reduce la enfermedad. Si el paciente alcanza lo que nosotros llamamos una respuesta parcial o

completa, los pacientes permanecerán en tratamiento durante varios años, mientras que si miramos atrás y vemos qué es lo que ha conseguido la quimioterapia, muchas veces la quimioterapia ha conseguido frenar la enfermedad, tres meses, seis meses, nueve meses como mucho. Por ello, podemos demostrar que el tratamiento experimental ha conseguido varias veces más de lo que ha conseguido la quimioterapia que el paciente había recibido anteriormente, cuando lo normal hubiera sido todo lo contrario, que conforme va pasando el tiempo y los tumores se van volviendo más agresivos, los tratamientos que nosotros administramos consiguen frenar la enfermedad mucho menos.

Para mí es una manera de demostrar la eficacia del tratamiento experimental. No sería ético, sabiendo que los tratamientos actuales dejan mucho que desear, si hacemos lo que se hacía antes, que sería un ensayo aleatorizado en el que la mitad de los pacientes recibirían el tratamiento estándar y la otra mitad el experimental, pues eso pondría a la de los pacientes un tratamiento que no es el óptimo para su enfermedad.

Se ha producido un rápido crecimiento del desarrollo de fármacos con enfoque tumor agnóstico en el tratamiento del cáncer, con un número creciente de indicaciones aprobadas y compañías farmacéuticas involucradas, ¿cuáles son los principales desafíos y oportunidades que se presentan para la implementación exitosa de este tipo de terapias en el Sistema Nacional de Salud?

MV: Uno ya lo he mencionado, el sistema sanitario nos pone bastantes limitaciones a los oncólogos médicos al pedir un test molecular para detectar las alteraciones moleculares; podemos incluso llegar a la situación de tener fármacos aprobados, pero no poder detectar si nuestros pacientes se benefician de esos fármacos. Por ejemplo, si yo sé que hay un porcentaje de pacientes con cáncer de mama que pueden tener alteraciones de NTRK, pero mi hospital no me permite pedir un análisis, existe un porcentaje de pacientes, aunque es un porcentaje bajo, que no se van a poder beneficiar de tratamientos con alta eficacia. La situación en los pacientes con tumores raros es peor, sabemos que muchas veces tratamos con quimioterapias que no son específicas porque no se han hecho estudios específicos para demostrar eficacia en ese subtipo tumoral, sino que aproximamos al tumor que más se parece donde tenemos evidencia. Es importantísimo que los pacientes con tumores raros puedan optar a estudios moleculares y esto es algo que todavía no está garantizado, por lo menos no está garantizado en todos los hospitales, existen diferencias importantes entre comunidades autónomas que llevan a los pacientes a experimentar situaciones de injusticia.

Por ejemplo, un paciente con un tumor cerebral que se diagnostica en Cataluña va a poder optar a técnicas de diagnóstico molecular avanzado, mientras que, si se diagnostica en otras comunidades donde no se ha incluido en la cartera de servicios, pues no va a poder optar a estas estrategias, porque todavía no han sido incluidas en la cartera de servicios. Yo sé que se está avanzando para tener una Cartera Común de Servicios de Genética, pero es un documento de mínimos sobre el cual va a haber que avanzar. Y también es importante pensar que, hasta el momento, solo hemos encontrado tratamiento para algunas alteraciones moleculares, eso nos llevará a poder detectar las de muchos pacientes, pero nadie se ha preocupado de desarrollar fármacos contra esas alteraciones, por lo que, hasta hoy, esos estudios moleculares no tienen la utilidad que deberían.

Esto viene marcado por la importancia de ese tipo de tumor, por ejemplo, se han desarrollado fármacos para alteraciones moleculares prevalentes en los tumores más frecuentes, pero no tanto en alteraciones moleculares prevalentes en tumores más raros, personalmente creo que eso es un desafío; debemos avanzar, seguir generalizando las técnicas de diagnóstico y luego para los oncólogos será un desafío tener que adaptarnos a esos tratamientos, porque un oncólogo cada vez tiene que entender más tipos de tratamientos diferentes. De hecho, se está planteando que sería necesario centralizar, de alguna manera, a los pacientes que reciben estos tratamientos tan innovadores en centros de referencia o con oncólogos de referencia que conozcan la toxicidad del tratamiento, por ejemplo, ¿qué es mejor para un paciente con un cáncer de páncreas, pero que tiene una alteración molecular en NTRK: que lo vea el oncólogo especializado en tumores de páncreas o que lo vea un oncólogo que tiene experiencia utilizando los inhibidores de TRK y que sabe manejar su toxicidad?

Esto supone un desafío para los oncólogos porque en muy poco tiempo, estamos, afortunadamente, teniendo cada vez más opciones de tratamiento. Tenemos que aprender a manejar un armamentario de tratamientos que va aumentando de forma exponencial cada año.



ENFRENTANDO LO DESCONOCIDO: LA VOZ DEL PACIENTE

BEGOÑA COMPAÑÓN REYERO

Paciente oncológica

¿Podría contarnos su experiencia como paciente con un tumor raro? ¿En qué momento recibió este diagnóstico y cómo ha sido el proceso desde entonces?

BC: Hace 12 años, en 2012, observé la presencia de un pequeño bulto ubicado en la parte delantera de mi oreja. Aunque inicialmente desapareció por un tiempo, su persistencia me llevó a consultar a un cirujano maxilofacial en la Clínica del Pilar. Allí, el doctor Manuel Sáez me informó sobre las diversas posibilidades que podrían explicar su origen, realizando una serie de pruebas diagnósticas que finalmente condujeron a una intervención quirúrgica el 4 de julio de 2012.

En un principio, me explicó que este tipo de tumor en la glándula parótida, de la cual aprendí durante el proceso, suele ser benigno en más del 90% de los casos. Por consiguiente, procedí a la cirugía con la expectativa de eliminar el bulto y continuar con una vida normal. Sin embargo, fue solo quince días después, al obtener los resultados de la biopsia durante la consulta para retirar los puntos, cuando me comunicó la desafortunada noticia de que se trataba de un carcinoma de grado uno. A pesar de que inicialmente el tumor se consideró dentro de los límites normales, era necesario considerar tratamientos adicionales, como la radioterapia.

La situación me recordó a la experiencia del entrenador del F. C. Barcelona en aquel momento, Tito Vilanova, quien también había sido intervenido por un problema similar. Su rápida recuperación y reincorporación al trabajo transmitían una sensación de normalidad y optimismo. Sin embargo, cinco años después, aproximadamente, volví a notar la presencia de un pequeño bulto en la misma área. Consciente del proceso y su posible evolución, decidí buscar nuevamente la opinión del cirujano.

Había seguido rigurosamente todas las revisiones médicas recomendadas, incluida la anual. En esta ocasión, al regresar al cirujano, se realizaron nuevamente todas las pruebas diagnósticas pertinentes. Sin embargo, durante el proceso de preparación para la intervención quirúrgica, se identificó una complicación inesperada mediante

La alteración molecular presente en mi tumor lo clasificó como fusión NTRK, una variante poco común, por ello se me ofreció la oportunidad de recibir un tratamiento innovador

una radiografía para la evaluación anestésica: la presencia de una lesión en el pulmón.

Ante esta situación, tras consultar tanto con el oncólogo que me había tratado hacia cuatro años y medio como con el cirujano, se determinó que era necesario reconsiderar el enfoque del tratamiento médico. Dado el momento oportuno, en enero, se decidió cambiar de centro médico, optando por el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Como resultado, se pospuso la intervención quirúrgica inicialmente programada.

A partir de este punto, se iniciaron una serie de evaluaciones médicas exhaustivas, incluyendo estudios de oncología molecular. Fue durante este proceso que adquirí conciencia sobre la complejidad de mi caso. Se me explicó que la fusión molecular presente en mi tumor la había clasificado como una variante extremadamente poco común, alteración molecular *driver* en NTRK, siendo identificado como el primer paciente en España en enfrentarse a este tipo particular de tumor, por ello se me ofreció la oportunidad de recibir un tratamiento innovador con un medicamento recientemente desarrollado por laboratorios en San Diego, Estados Unidos, en ensayo clínico, y actualmente ya está comercializado. Este descubrimiento marcó el inicio de mi comprensión de la singularidad de mi situación médica.

¿Qué información le ha sido más útil para comprender su enfermedad y las opciones de tratamiento disponibles? ¿Qué tipo de tratamiento ha recibido hasta ahora?

BC: La información me fue proporcionada por la segunda médica que me atendió. Tras realizar una serie de pruebas con la primera médica, fui derivada al servicio de oncología molecular. En mi primera consulta en dicho servicio, fui atendida por la doctora quien detalló el plan de tratamiento que seguiría. Este tratamiento, se me explicó, sería de naturaleza crónica, lo cual inicialmente generó cierta aprensión en mí. A pesar de que, en ese momento, contaba con 59 años y no tenía historial de medicación ni problemas de salud significativos, pronto relativicé la situación al equipararla al seguimiento de un régimen médico común, como el tratamiento para el colesterol o la presión arterial.

Desde entonces, he seguido el tratamiento de manera regular, una vez se determinó mi idoneidad para recibirlo tras una serie de pruebas. Se me ha instado constantemente a mantener una vida normal. Hace unos años, había comenzado a aprender a tocar el saxofón, además de ser acordeonista y pianista. Aunque inicialmente tuve preocupaciones sobre mi capacidad para soplar debido a la presencia del tumor en el pulmón, se me aseguró que debía continuar con mis actividades habituales.

Me jubilé a los 60 años, coincidiendo con la regularidad de mis consultas médicas cada ocho semanas. Durante estas visitas, se me realiza una serie de pruebas, incluyendo un TAC, resonancia magnética y análisis de sangre. Se monitorean parámetros como la presión arterial y la temperatura y se lleva a cabo un análisis de orina. Una vez confirmado que todo está dentro de los parámetros esperados, se me proporciona la medicación para las siguientes ocho semanas.

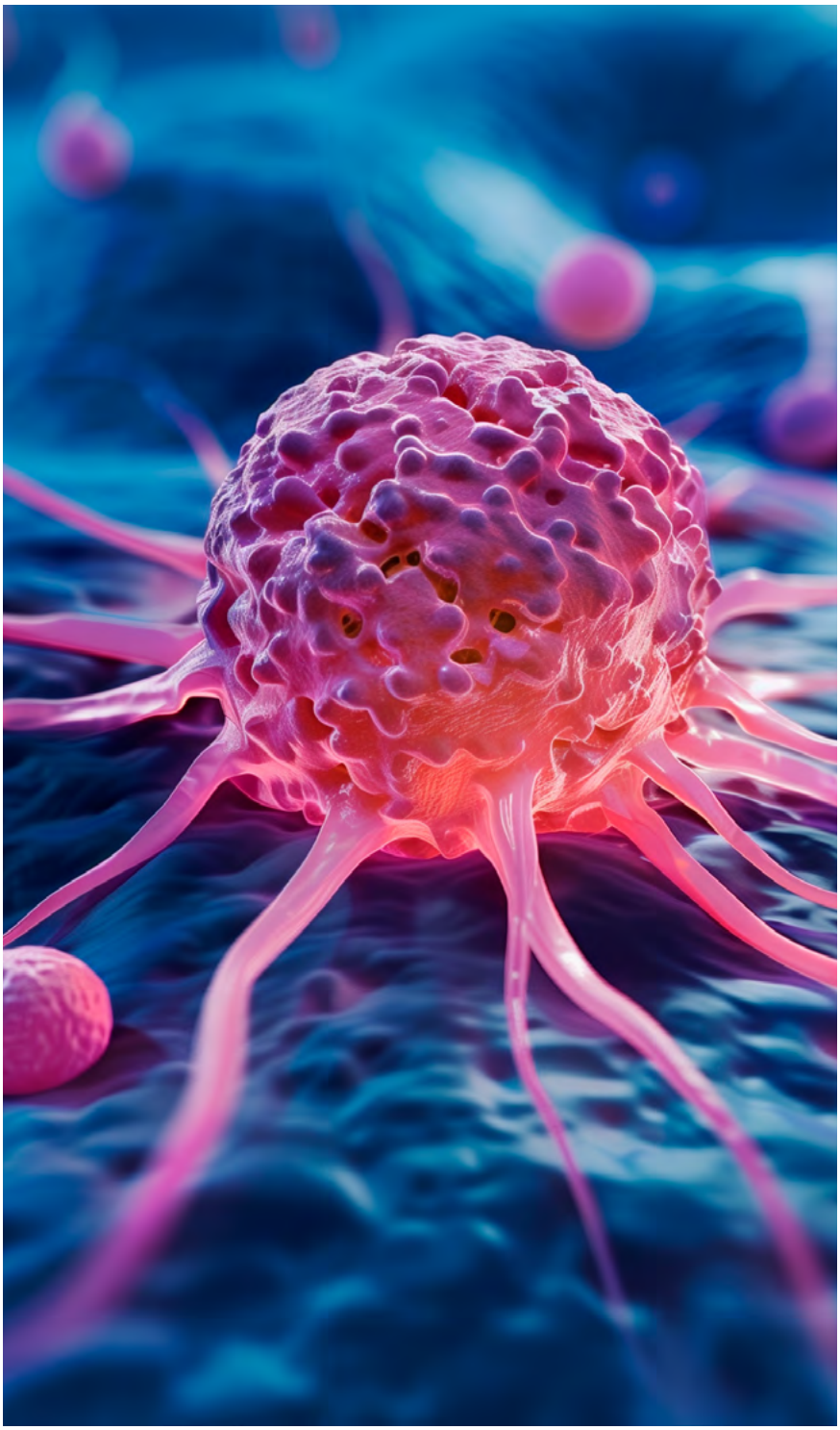
Para mantener un seguimiento riguroso, escribo un diario en el que registro la hora de la toma de la medicación y organizo mis citas médicas con anticipación. A pesar del tratamiento, he continuado llevando una vida activa y jubilada, participando en actividades como clases de baile country, cursos de idiomas, y presentaciones con mi instrumento en diversas ocasiones. En general, los efectos secundarios han sido mínimos. A pesar de ello, mi condición física se ha mantenido estable y he logrado mantener una calidad de vida satisfactoria, me siento bien y continúo con mis actividades diarias con normalidad.

¿Cuáles son sus principales expectativas y preocupaciones con respecto al futuro? ¿Qué mensaje le gustaría transmitir a otros pacientes que se enfrentan a un diagnóstico similar?

BC: A partir del momento en que se recibe un diagnóstico de cáncer, independientemente de su gravedad, las perspectivas futuras

La investigación desempeña un papel fundamental en la medicina y es indispensable para avanzar en el conocimiento y tratamiento de diversas enfermedades

y la expectativa de alcanzar ciertas metas cambian significativamente. En mi caso, contaba con 55 años y ya empezaba a considerar planes de jubilación y proyectos futuros junto a mi esposo. Después de someterme a cirugía y radioterapia, me reincorporé al trabajo con normalidad. Sin embargo, el impacto más duro llegó cuando la enfermedad volvió a manifestarse. En ese momento, comencé a cuestionar si los planes y sueños que había imaginado podrían hacerse realidad, y si tendría la oportunidad de disfrutar de una vida plena y saludable más allá de los 70 años. Ahora, a punto de cumplir 67 años, planifico mi futuro con optimismo, aunque siempre consciente de la necesidad de mantener un seguimiento médico constante.



Mi personalidad optimista y la ausencia de dolor físico derivado de mi tumor han contribuido a que pueda llevar una vida relativamente normal. Además, siempre he confiado en la sabiduría y el juicio de los profesionales médicos que me han atendido. La primera médica que me diagnosticó me aseguró que teníamos los medios necesarios para combatir la enfermedad, lo cual me infundió confianza y optimismo.

Sin embargo, es importante reconocer que una actitud positiva por sí sola no garantiza la curación. Entiendo que, aunque una mentalidad positiva puede mejorar la calidad de vida durante la enfermedad, no todos los pacientes

Existe un enfoque diligente y orientado hacia la curación, la mejora de la calidad de vida y la salvaguarda del paciente en el centro de todas las intervenciones



pueden mantenerla debido a las dificultades inherentes a la enfermedad. A pesar de ello, considero que mantener una actitud positiva puede contribuir a enfrentar la situación de manera más serena y a hacer más llevadero el tiempo que dura la enfermedad, especialmente en casos como el mío, que se prevé crónico. En última instancia, la actitud positiva no solo beneficia al paciente, sino que también tiene un impacto positivo en el bienestar emocional de quienes lo rodean.

Desde su perspectiva, ¿qué aspectos considera que se podrían mejorar en la atención y el apoyo a los pacientes con tumores raros?

BC: Desde luego, esta observación abarca no solo los casos de tumores raros, sino que se extiende a toda la población en general. En términos médicos, la calidad de atención es ejemplar. Personalmente, he tenido la oportunidad de presenciar el compromiso y la dedicación de numerosos equipos médicos, no solo en el Vall d'Hebron, sino en diversos centros de salud. Es evidente que existe un enfoque diligente y orientado hacia la curación, la mejora de la calidad de vida y la salvaguarda del paciente en el centro de todas las intervenciones.

No obstante, reconozco la importancia del apoyo psicológico, especialmente al recibir un diagnóstico de cualquier tipo de tumor. Es comprensible que este tipo de noticias puedan provocar un profundo impacto emocional y un cambio significativo en la perspectiva de vida del individuo afectado. Aunque personalmente, como paciente de carcinoma grado uno, no sentí la necesidad de buscar apoyo psicológico adicional, entiendo que para otras personas podría ser beneficioso contar con este tipo de asistencia para lidiar con los desafíos emocionales y ajustarse a los cambios en su vida.

Es cierto que la experiencia del diagnóstico inicial puede generar una oleada de preocupación y ansiedad, y que el proceso de aceptación y adaptación puede ser complejo. Afortunadamente, mi experiencia positiva con la radioterapia y el seguimiento regular de revisiones posteriores cada tres o seis meses me han brindado un sentido de estabilidad y seguridad en mi tratamiento. Sin embargo, reconozco que algunas personas pueden encontrar más difícil manejar los aspectos psicológicos de vivir con un diagnóstico de cáncer y que el apoyo profesional en este ámbito podría ser beneficioso para mejorar su bienestar emocional y su calidad de vida.



LA EXPERIENCIA DE VIVIR CON VASCULITIS SISTÉMICA

CARMEN MORENO HERENCIA

Presidenta de la Asociación Española de Vasculitis Sistémicas (AEVASI)

¿Qué caracteriza a las vasculitis sistémicas y qué tipos existen?

CM: Las vasculitis sistémicas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos, lo que puede afectar a diversos órganos y tejidos del cuerpo. Existen dos tipos de vasculitis: la vasculitis primaria, que es de origen autoinmune, el sistema inmunológico ataca por error los vasos sanguíneos y la vasculitis secundaria, que puede ser desencadenadas por otras causas como infecciones, medicamentos u otras enfermedades.

La vasculitis se clasifica según el tamaño de los vasos sanguíneos que están afectados y la gravedad de la inflamación que estos tienen. Podemos clasificarlas en vasculitis de gran vaso, las vasculitis de mediano vaso y las vasculitis de pequeño vaso. En la vasculitis de gran vaso se ven afectadas las arterias de mayor tamaño, como por ejemplo en la arteritis de células gigantes (ACG). En la vasculitis de mediano vaso se involucran las arterias de tamaño mediano, como por ejemplo en la poliarteritis nodosa (PAN) y en las vasculitis de pequeño vaso se implican los vasos sanguíneos más pequeños, como los capilares y las arteriolas. Las vasculitis de pequeño vaso se dividen en vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y en vasculitis mediadas por inmunocomplejos. En las VAA hay tres vasculitis que son: la granulomatosis con poliangítis (GPA), antes conocida como enfermedad de Wegener, La poliangítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangítis (GEPA), antes conocida como enfermedad de Churg-Strauss. Entre las vasculitis mediadas por inmunocomplejos está la vasculitis por inmunoglobulina A, la antigua púrpura de Schölein-Henoch.

Las vasculitis sistémicas pueden tener una amplia variedad de síntomas, dependiendo de los órganos afectados. Estos síntomas pueden incluir: dolor, fatiga, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas, problemas respiratorios, dolores articulares o neuropatía, entre otros.

El tratamiento puede variar según el tipo y la gravedad de la vasculitis, pero generalmente involucra medicamentos para suprimir la inflamación y controlar el sistema inmunológico. Un tratamiento temprano es

En la vasculitis sistémica, el tratamiento temprano es fundamental para prevenir daños a largo plazo en los órganos afectados

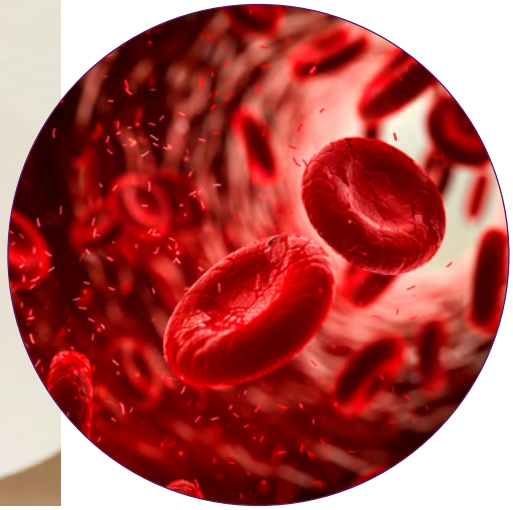


crucial para prevenir daños a largo plazo en los órganos afectados.

¿Podría compartir su experiencia personal como paciente?

CM: Mi experiencia como paciente con la vasculitis comienza muy pronto, con apenas 26 años. Me diagnosticaron Churg-Strauss, que actualmente es la GEPA, granulomatosis eosinofílica con poliangítis. Aunque, finalmente mi diagnóstico es una GPA, granulomatosis con poliangítis. Yo he tenido manifestaciones clínicas toda mi vida, pues tengo problemas de salud desde los 20 días de nacer, después hemos sabido que se relacionaban con la enfermedad.

A mí el diagnóstico me supuso alegría y un alivio porque, tras 26 años luchando y batallando junto con mis padres por la infinidad de problemas de salud que siempre he tenido, por fin pudimos poner nombre a lo que me estaba pasando, pese a que desconocía aquello que me decían.



Es fundamental contar con un sólido sistema de apoyo que incluya profesionales médicos, familiares, amigos y grupos de apoyo para afrontar y superar los desafíos que presenta la vasculitis sistémica

Al principio me sentí muy sola y perdida, según encontraba información, me asustaba un poco lo que leía. Era el año 1999 y no había mucha información para pacientes; toda la información que conseguía era información médica. Finalmente, la información me ayudó a enfrentar mi situación y a aprender que no todo lo que lees te tiene que pasar a ti. En el mundo de la vasculitis, cada persona somos un mundo, y entender esto hizo que desapareciera el temor.

Batallé y peleé con los tratamientos y con sus efectos secundarios, que son muchos y me han causado estragos, hasta que por fin encontramos el tratamiento adecuado que me mantiene actualmente sin actividad de la enfermedad.

Aunque la lucha es y será permanente, no me enfado por eso. Intento sonreírle a la vida y ver la botella medio llena, porque lo mejor siempre está por llegar.

¿Cuáles son los servicios y recursos que ofrece la asociación para apoyar a las personas afectadas?

CM: Desde AEVASI ofrecemos un servicio telefónico de información y orientación a los afectados que se ponen en contacto con nosotros. Facilitamos información de distintos eventos como jornadas, conferencias o congresos en nuestra página web y en nuestros perfiles de las distintas redes sociales, donde también publicamos diferentes artículos de interés para los afectados. Además, tenemos a disposición un grupo de WhatsApp donde los socios pueden comunicarse e intercambiar experiencias e inquietudes sobre la enfermedad.

¿Cómo impulsa la asociación la investigación sobre vasculitis sistémicas y cuáles son los avances médicos más recientes en su tratamiento?

CM: Nuestra asociación siempre se ofrece voluntaria para participar en cualquier proyecto de investigación que nos proponen.

En cuanto a los avances médicos, cada vez hay más movimiento en relación con nuevos fármacos. Este año ha llegado a España un nuevo tratamiento con muy buenos resultados clínicos que ha demostrado ser superior a los tratamientos actuales y, que no solo es un ahorrador de corticoides en los afectados con PAM y GPA, sino que ayuda a disminuir los brotes y a los pacientes con afectación renal y pulmonar grave.

Se están probando la terapia de células CAR-T, que se empezó con el lupus y se ha aprobado un ensayo en fase 1 para esta terapia en Estados Unidos. Es decir, que sí que hay movimiento al respecto.

¿Cuáles son los principales desafíos que enfrentan las personas diagnosticadas con vasculitis sistémicas?

CM: Tras diferentes encuentros con todas las personas que formamos parte de nuestra asociación, llegamos a la conclusión de que los síntomas crónicos y los efectos secundarios del tratamiento, afectan nuestra calidad de vida, pues limitan la capacidad para participar en actividades cotidianas, trabajar, socializar y disfrutar del día a día. Por lo tanto, uno de los desafíos que enfrentamos es el emocional.

La vasculitis puede ser agotadora y causar estrés, ansiedad y depresión, incluso un sentimiento de aislamiento. Otro desafío es el diagnóstico, que puede ser difícil y llevar tiempo hasta que los pacientes somos informados. Durante ese tiempo de incertidumbre y falta de información, sufrimos cambios físicos que a veces nos provocan molestias afectando a las relaciones personales y sociales por la dificultad de explicar nuestra enfermedad.

En conclusión, es importante contar con un sólido sistema de apoyo que incluya profesionales médicos, familiares, amigos y grupos de apoyo para que nos puedan ayudar a solventar y a sobrellevar estos desafíos.

¿Cuáles son sus objetivos a futuro en cuanto a concienciación, investigación y apoyo a las personas afectadas?

CM: Por un lado, que AEVASI tenga más visibilidad en la comunidad médica, en la comunidad científica y en la sociedad. Y, por otro lado, conseguir una mayor colaboración las personas afectadas en la Asociación.



TRANSFORMANDO EL FUTURO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

RODRIGO GÓMEZ MEDINA

Presidente de la Fundación Atrofia Muscular Espinal (FUNDAME)

¿Qué es la atrofia muscular espinal (AME) y cómo afecta a la calidad de vida de las personas con esta enfermedad?

RG: La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la mutación del gen SMN1, que produce una proteína vital para las motoneuronas. Las personas con AME experimentan una pérdida de la fuerza motora gradual, que conlleva problemas para respirar, se reduce la movilidad en las piernas y necesitan silla de ruedas, en los brazos y dejan de poder llevarse un vaso a la boca o manejar la su silla. En los casos más graves necesitan traqueostomía o alimentación por botones gástricos.

En 2018 comenzó a comercializarse en España el primer tratamiento que frena el avance de la AME, y actualmente hay tres disponibles. Esto ha cambiado radicalmente la vida de las personas con atrofia muscular espinal, ya que antes del tratamiento, esta enfermedad era la principal causa de mortalidad en menores de 2 años debido a causas genéticas.

La AME puede generar un impacto significativo en la dinámica familiar. ¿Podría compartir cómo pueden encontrar apoyo y fortaleza las familias frente a los desafíos que implica vivir con esta condición médica?

RG: Cuando recibes el diagnóstico de atrofia muscular espinal es un momento muy complicado para toda la familia. Desde FundAME, sabemos lo importante que es contar con el apoyo de otras familias que han pasado por la misma situación. Por eso, a los recién diagnosticados les ofrecemos información y apoyo, acompañándoles paso a paso en este nuevo camino y poniéndoles en contacto con otras familias. La labor de FundAME se centra en tres pilares fundamentales: impulsar la investigación, garantizar el acceso óptimo a los tratamientos y apoyar a las personas con AME y a sus familias.

¿Cuáles son las principales necesidades socio-sanitarias que tienen los pacientes con AME? ¿Cuál piensa que es el papel de los profesionales que los atienden?

RG: Los pacientes necesitan un soporte médico, tienen que acudir a diferentes especialidades, a múltiples consultas médicas y eso es su principal necesidad. Tienen necesidades de soporte de fisio-estimulación, fisioterapias de diferentes tipos como respiratorias, motoras, esti-

Es necesaria una nueva asignación de recursos, los pacientes necesitan un amplio soporte de diferentes especialidades que incluyen fisioterapia y asistencia personal, muchas de las cuales no están cubiertas por el sistema sanitario actual

mulación en piscinas y sobre todo cuando van acercándose la edad adulta, pero que también debería aplicarse a los más pequeños. Lo que permite que los pacientes se puedan desarrollar es la asistencia personal, esas son las necesidades, pero claro, muchas de estas cosas no están cubiertas, la parte médica puede extenderse y necesita reasignación de recursos adecuados para el sistema sanitario.



Cualquier adulto va a hablar de las problemáticas para tener una vida independiente, se necesitan apoyos económicos, los actuales niveles de dependencia son absolutamente irrisorios para lo que necesita un paciente si desea una vida independiente en su propio espacio. Se necesita una asistencia personal muchas horas que no se pueden financiar. Por tanto, es preciso que existan recursos específicos para la gente que tiene discapacidades tan severas como puede suponer la AME.

También necesitan espacios adaptados, cuántas veces escuchamos a pacientes de nuestra comunidad o de otras comunidades que no pueden realizar sus actividades cotidianas, como ir a la universidad, como ir a sus centros de trabajo, porque no hay espacios adaptados y se ponen barreras. Hay universidades que no disponen de medios para que los alumnos vayan a sus clases en sus sillas de ruedas, con todo el esfuerzo que esto supone. Esto es un resumen de lo que son sus

Siguen quedando retos, principalmente podemos mencionar que el acceso a la terapia génica debería ser más amplio y luchamos por ello

necesidades y cómo gran parte no están cubiertas.

En cuanto a lo que suponen los profesionales, son un gran apoyo, disponemos de diferentes profesionales que se ocupan de nuestra patología. Por una parte, están los médicos, los asistentes personales, las personas que se dedican a la fisioterapia y todos ellos colaboran mucho a través de una red de especialistas que tenemos en FundAME que nos permite difundir conocimiento, investigar en común con los terapeutas y apoyar iniciativas que vayan en beneficio de los pacientes, de hecho en FundAME hemos recibido hace poco una mención, nuestra red de especialistas ha sido la mejor iniciativa, a juicio de Ciberer, por la colaboración entre investigadores y pacientes en este ámbito.

¿Cuáles son los retos actuales para que los pacientes accedan a las nuevas terapias?¿Qué medidas se están tomando para mejorar el acceso a estos tratamientos?

RG: Afortunadamente podemos celebrar que acabamos de cumplir un hito, se acaba de aprobar el nuevo protocolo para dos de los tratamientos disponibles, los protocolos que celebramos junto al Ministerio por lo exitoso y lo que ha sido la colaboración entre asociaciones de pacientes, clínicos, comunidades autónomas y Ministerio y que permiten que los pacientes puedan estar accediendo, a partir de ahora, a alguno de los medicamentos disponibles.

Siguen quedando retos, principalmente podemos mencionar que el acceso a la terapia génica debería ser más amplio y luchamos por ello, sobre todo en cuanto a las edades que permite el protocolo de esta para los pacientes. Hemos perdido algunos pequeños que ya quedan fuera de los rangos de edad y nunca podrán acceder a esta terapia porque está muy restringida en términos de edad.

Muy importante es también la posibilidad de cambiar de tratamiento o iniciar un tratamiento hasta que lleguen a otro definitivo, actualmente el protocolo que hay en el Ministerio es muy rígido en cuanto a la posibilidad de que los pacientes entren en según qué tratamiento. Cuando tú recibes un diagnóstico estás obligado a elegir en cuál de los tres tratamientos posibles vas a entrar de una manera demasiado temprana. Las personas no están preparadas y, además, a lo mejor, pasados unos meses no es lo óptimo. Por tanto, a medio plazo queremos trabajar con el Ministerio y con diferentes actores implicados en este ámbito y probar también lo que son terapias combinadas para que nuestros pacientes puedan optar a diferentes terapias a lo largo del tiempo. Evidentemente esto es complejo y hoy en día no está suficientemente investigado, pero probablemente esto está entre nuestras prioridades.

También tenemos que hablar de lo que son los tiempos de aprobación de los medicamentos. Hay aprobaciones duplicadas en la EMA y en la Agencia Española del Medicamento, esto hace que se demore mucho los procesos de aprobación de los medicamentos desde que prueban su eficacia hasta que están disponibles para la población. Tenemos muchas cosas todavía por las que seguir peleando.

En relación con el cribado de esta patología ¿qué acciones están llevando a cabo para promover que se implemente el cribado de la AME a nivel nacional?

RG: Para nosotros, el cribado es fundamental porque, evidentemente, cambia la perspectiva de los pacientes que pueden acceder a terapias en un momento en el que, incluso, pueden se presintomáticos y, por lo tanto, el deterioro físico es prácticamente nulo, lo que tiene una importancia enorme.

Apoyamos todos los proyectos e iniciativas que hay. Llevamos muchos años apoyando diferentes proyectos piloto que hay en algunas comunidades autónomas. Hemos hablado, en algunos casos, con representantes públicos, de estas comunidades, quienes nos han ayudado a impulsar estos

El cribado es fundamental porque cambia la perspectiva de los pacientes al permitir el acceso a terapias en un momento en el que todavía pueden se presintomáticos

proyectos piloto. Siempre intentamos colaborar con los diferentes actores para que se implante a nivel nacional de una manera equitativa.

Desde FundAME formamos parte del grupo de cribado neonatal de FEDER y también participamos en un grupo de trabajo llamado Newborn Screening Alliance, que está dentro de SMA Europe. En este grupo, también intentamos fortalecer las iniciativas que van sucediendo en los diferentes países de Europa, que están más avanzadas en unos lugares que en otros; probablemente, en España estamos algo retrasados en este aspecto. Nuestro objetivo es que el Newborn Screening se implante en todo el sistema sanitario lo más pronto posible para el beneficio de los futuros pacientes.

¿Cuáles son los objetivos y metas establecidos por FundAME para el año 2024?

RG: Este año hemos redefinido ligeramente nuestros objetivos, que, si bien son muy parecidos a los anteriores, se centran principalmente en tres grupos de acciones.

FundAME impulsa la investigación a través del desarrollo de proyectos propios y del apoyo a terceros, generando conocimiento y financiándolo tanto a nivel nacional como internacional. Cabe destacar la Convocatoria de Investigación de SMA Europe, en la que colaboramos con otras organizaciones de pacientes europeas para seleccionar y financiar los proyectos de investigación más relevantes. También haría énfasis en el Registro Nacional de Pacientes AME de FundAME, una herramienta fundamental para entender mejor la enfermedad, su evolución y las variables que realmente mejoran la calidad de vida de los pacientes. La Agencia Europea del Medicamento (EMA seleccionó a RegístrAME como uno de los mejores registros de pacientes AME a nivel europeo, invitándonos a participar en un estudio internacional de gran impacto sobre la patología.

Todo esto nos permite centrarnos en el segundo pilar: garantizar el acceso óptimo a los tratamientos. Desde FundAME, colaboramos con todas las partes implicadas para asegurar que todas las personas con AME en España puedan acceder a los tratamientos más adecuados. Además, trabajamos para que España sea uno de los países seleccionados para la realización de ensayos clínicos de nuevos tratamientos.

Por último, tenemos un proyecto de apoyo a la comunidad. Acompañamos a los pacientes recién diagnosticados, intentamos intermediar para que lleguen a los lugares adecuados, les asesoramos, creamos espacios de comunidad y nos esforzamos por mantener una comunidad unida, informada y formada.



Todo ello nos permite ser vistos como un actor relevante por las administraciones, los clínicos y las empresas farmacéuticas, lo que nos ayuda a conseguir los mejores objetivos para la comunidad de pacientes. Para llevar a cabo todas estas actividades, es fundamental contar con una base de financiación sólida. Esta financiación proviene tanto de las cuotas de los socios como de las entidades con las que colaboramos.


Foto: Jorge Villa/ILUNION Comunicación Social

AVANCES PARA LA HEMOFILIA. PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LAS NUEVAS TERAPIAS

DANIEL-ANÍBAL GARCÍA DIEGO

Presidente de la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO)

La hemofilia es una enfermedad poco común que afecta a miles de personas en España. Podría explicarnos brevemente ¿qué son las hemofilias? ¿cómo se manifiestan y cuáles son sus síntomas más comunes?

DAG: Las coagulopatías congénitas son enfermedades poco prevalentes. Las más conocidas son las hemofilias. Existen dos tipos, la hemofilia A y la hemofilia B que son un déficit de factor VIII y factor IX respectivamente, pero luego hay una infinidad de coagulopatías congénitas que nosotros, como Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO), representamos, como pueden ser la enfermedad de Von Willebrand, que es un déficit del factor Von Willebrand. Existen otros déficits raros de factores de coagulación: de factor I, de factor V, de factor VII y luego también, hay alteraciones plaquetarias.

La característica básica de los trastornos de coagulación es esa tendencia al sangrado, pero hay una gran heterogeneidad. Las hemofilias sí son muy comunes entre ellas. Clínicamente, la hemofilia A y B son muy similares, mientras que el resto de las coagulopatías son mucho más variables. Las coagulopatías relacionadas con la deficiencia de otros factores de coagulación presentan una amplia diversidad de características clínicas. A diferencia de la hemofilia A y B, que se caracterizan por un sangrado prolongado, algunas de estas coagulopatías pueden incluso asociarse con una tendencia a la trombosis.

Obviamente dentro de las coagulopatías hay diversas gravedades; en general podemos clasificarlas leves, moderadas y graves o severas; pero existen algunas, como la enfermedad de Von Willebrand, en las que la clasificación sí que es mucho más complicada.

Respecto a la prevalencia en España, estimamos que hay unas 3.050 personas con hemofilia A y B y del resto coagulopatías pues, desgraciadamente, no hay registros. Tenemos publicados nuestros datos internos y estimamos que las incidencias de estas coagulopatías más raras oscilan entre 0,5 y 2 casos por millón, en muchos de ellos.

En su experiencia al frente de la FEDHEMO, ¿cuáles diría que son las principales dificultades o desafíos a los que se enfrentan los pacientes con hemofilia en la actualidad?

DAG: Un desafío en el que estamos muy focalizados es lograr que los fármacos, las terapias y las nuevas innovaciones terapéuticas, una vez que han sido autorizadas a nivel europeo, a nivel centralizado, puedan estar dis-

Una terapia génica con una única administración supone una reducción sustancial de la carga de tratamiento

ponibles en la práctica clínica y los pacientes con hemofilia u otras coagulopatías los puedan recibir. Esto es uno de nuestros grandes objetivos, un foco histórico en el que seguimos muy centralizados. También tenemos retos nuevos como dar cobertura a todas las coagulopatías. Históricamente hemos estado centrados en la hemofilia A y la hemofilia B y hemos puesto menos foco en otras coagulopatías, como las que he comentado.

Otra realidad emergente que hemos reconocido es la necesidad de atención a la mujer y la niña con coagulopatías congénitas. Históricamente, la hemofilia A se consideraba una enfermedad exclusiva de hombres. Sin embargo, somos conscientes de que existen mujeres y niñas que también padecen hemofilia A, B u otras coagulopatías, aunque en muchos casos no con severidad grave. Es importante reconocer las peculiaridades y la atención especial que requieren las mujeres y niñas con coagulopatías. Además de la hemofilia A y B, que cuentan con una amplia variedad de alternativas terapéuticas, nos centramos en aquellas coagulopatías que actualmente no tienen tratamiento o cuyo tratamiento no es suficientemente eficaz.

¿Podría hablarnos sobre FEDHEMO, su misión principal y los objetivos que persigue?

DAG: La misión principal de FEDHEMO, como ya he comentado, es la labor reivindicativa y el activismo por el acceso a los tratamientos. Este es, sin duda, uno de nuestros grandes focos. La hemofilia es una enfermedad que requiere tratamiento continuado, por lo que reivindicamos el acceso a la mejor innovación posible. Históricamente, la reivindicación del acceso a nivel nacional, autonómico y local ha sido uno de nuestros grandes focos. Sin embargo, como asociación de pacientes, también desarrollamos actividades formativas, como campamentos, asambleas y mucha formación e información para nuestros socios. Somos una entidad que, como todas, intenta hacer lo mejor posible. Como federación española, tenemos capítulos regionales y entidades miembro regionales y provinciales a las que damos todo el apoyo necesario para que puedan desarrollar el programa común que entre todos marcamos.

En los últimos años, hemos visto avances significativos en el tratamiento de la hemofilia, incluyendo la llegada de la terapia génica. ¿Podría hablarnos sobre el impacto que estos avances han tenido en la vida de los pacientes con hemofilia?

DAG: Las terapias génicas ya son una realidad. Hay terapias génicas aprobadas tanto por la FDA como por la EMA, tanto para hemofilia A como para hemofilia B, por lo tanto, ya es una realidad. Lo complicado es definir cuál va a ser el impacto en la vida de las personas cuando todavía estas dos terapias no se encuentran aprobadas y financiadas en nuestro país. La experiencia que tenemos es una experiencia de ensayos clínicos. En España ha habido pacientes reclutados en ensayos clínicos, pero es complicado dar respuesta a esta pregunta hasta que no estén en la práctica clínica diaria, hasta que no tengamos, más manejo o más experiencia. Lo cierto es que los datos de los ensayos clínicos son prometedores y la experiencia reportada por los pacientes en terapias génicas, algunos socios de FEDHEMO y conocidos nuestros y buenos amigos, pues es francamente disruptiva.

La Comisión Europea ha autorizado recientemente la terapia génica para la hemofilia A y la hemofilia B. Desde su perspectiva, ¿qué elementos diferenciales considera que podrían aportar estas nuevas terapias a los pacientes con hemofilia?

DAG: Lo primero, y como a todos nos parece obvio, la hemofilia A y la B actualmente requieren un tratamiento periódico, con mayor o menor intensidad. En cualquier caso, podemos hablar de administraciones semanales, bisemanales o mensuales, e incluso en muchos casos hablamos de administraciones cada dos o tres días. Es evidente que una terapia génica con una única administración supone una reducción sustancial de la carga de tratamiento, en el sentido de una reducción tremenda de las infusiones. Hablamos de que una persona con hemofilia puede recibir aproximadamente 150 infusiones al año, en algunos casos incluso más, y que con la terapia génica pasaríamos a una única infusión. Esto, digamos, es lo más evidente.

La Guía "Terapia génica en hemofilia" busca brindar información clara y precisa a los pacientes con hemofilia sobre este innovador tratamiento

Pero estamos viendo cómo la terapia génica puede proporcionar a los pacientes un cambio en la forma en que afrontan su vida, lo que se conoce como la "hemofilia freemind". Esta terapia permite a las personas quitarse una gran carga de enfermedad mental, es decir, que la hemofilia deje de ser un elemento permanente y central en su vida y que, aunque no se olviden de ella, sí que tenga un menor papel y una menor importancia. Vemos que esto se puede conseguir con las terapias génicas y con otras terapias también, y es una disrupción tremenda, porque ya no se trata solamente de tratar la patología, disminuir la carga de tratamiento y conseguir un control del sangrado, sino de conseguir que la persona pueda desarrollar su vida teniendo cada vez menos que mencionar la enfermedad que tiene.

La terapia génica para la hemofilia abre nuevas posibilidades para los pacientes. Sin embargo, es importante conocer los detalles prácticos de su aplicación. ¿Podría explicarnos en qué centros se realizaría este tratamiento y cómo se organizaría el seguimiento posterior, incluyendo la atención médica y el apoyo psicológico?

DAG: Hay un acuerdo que hemos realizado las sociedades científicas a nivel europeo y la Sociedad de Pacientes con Hemofilia a nivel Europeo, en la que abogamos por un modelo *hub and spoke*, es decir, un modelo de centros infusores, centros de referencia, centros difusores y centros que deriven a los pacientes. En nuestro país, no sabemos cómo se va a implantar este modelo, pero sea como fuere, lo que reivindicamos es que los centros que administran terapia génica sean centros que tengan experiencia en hemofilia, que tengan experiencia en la administración de terapias avanzadas y, por supuesto, tiene que haber un seguimiento permanente del paciente, tanto que se realice en el centro infusor como en el centro derivador. De todas maneras, quizás, por nuestra estructura autonómica, el modelo *hub and spoke* no se utilice o no se implemente tanto como en otros países europeos; pero si hacemos esa recomendación conjunta de la Asociación Española Europea de Pacientes (EJA) y la Asociación de Hemofilia (EAHC) para que la administración se haga en estos centros que tengan experiencia en el tratamiento de la hemofilia y experiencia en el tratamiento de terapias avanzadas, además así viene recogido en la ficha técnica. También hemos de decir que estas terapias avanzadas son terapias que tienen una dificultad de infusión relativamente menor. Por lo tanto, muchos centros que tienen experiencia en terapias avanzadas se van a encontrar cómodos administrando estas terapias, lo que es importante que también tengan experiencia en la hemofilia y en el seguimiento de estos pacientes.

La reciente publicación de la Guía "Terapia génica en hemofilia" representa un hito importante para la comunidad de hemofilia. ¿Podría compartir con nosotros qué ha supuesto la elaboración de esta Guía y cómo espera que impacte en la vida de los pacientes y sus familias?

DAG: Esta guía ha sido elaborada conjuntamente por la Real Fundación Victoria Eugenia, una entidad científica de referencia formada principalmente por hematólogos y otros médicos responsables del tratamiento de la hemofilia, y la Federación Española de Hemofilia, principalmente por nuestro equipo de trabajo social y psicología.

Lo que intentamos es traducir al lenguaje llano las dudas que hay sobre la terapia génica que una persona con hemofilia o un cuidador pueda tener. Si precisa información biomédica, esta guía le dará una respuesta o al menos unas claves para poder encontrar respuestas sobre las dudas que le puedan surgir ante la idea de administrarse terapia génica. También puede ser útil para quien simplemente quiera tener una mayor información sobre estas alternativas terapéuticas para el futuro, por mero interés. Incluso, como somos un país muy abierto a Latinoamérica, nos consta que esta guía está siendo muy útil para que los compañeros latinoamericanos puedan responder sus dudas.

Recientemente la hemos traducido al inglés para dar cobertura a otras áreas geográficas.

Ese es nuestro objetivo: que las personas con hemofilia, ante una terapia que genera mucha incertidumbre por ser una terapia muy novedosa y sobre la que todavía no hay mucha expe-

Las enfermedades poco prevalentes sufren retrasos en la aprobación del reembolso. Es necesario que todos los actores involucrados colaboren para reducir al mínimo los tiempos de negociación

riencia en la práctica clínica, puedan ver resueltas sus dudas en un lenguaje claro, comprensible para toda la sociedad, pero sin perder el rigor científico. Para ello, la guía ha sido revisada por los principales hematólogos de nuestro país.

Las enfermedades raras presentan desafíos únicos en cuanto al acceso a los tratamientos. ¿Podría explicarnos cuáles son los principales obstáculos que dificultan el acceso oportuno a estos tratamientos y cómo repercuten estos retrasos en la salud y la calidad de vida de los pacientes?

DAG: Nosotros, sinceramente, no sabemos dar respuesta a esa pregunta, pero sí podemos señalar los problemas que, como personas con hemofilia o con otras enfermedades raras, vivimos.

Las enfermedades poco prevalentes sufren retrasos muy sustanciales en la aprobación del reembolso. Lo que ocurre es que la vida de las personas va pasando y ese tiempo en el que no se ha tenido acceso a la terapia jamás podrá volver atrás. Las secuelas que se hayan podido manifestar nunca se podrán erradicar. Incluso la pérdida de la oportunidad de tener una mejor calidad de vida y de llevar una vida más normal es irreversible. Esa es nuestra reivindicación.

A veces no tenemos tiempo y, aunque lo tuviéramos, no queremos perderlo. Queremos poder acceder a la terapia de la manera más precoz posible, porque aquí hablamos de nuestra vida, nuestro proyecto de vida, de nuestras ilusiones, nuestros deseos y expectativas. Muchos de esos elementos se pierden o se demoran por el retraso en la aprobación de los fármacos.

Aquí sí que hay que hacer un llamado a todos los actores, no solamente a la administración pública, también a la industria, para que inicien formas de diálogo lo más precoz posible, para que se puedan reducir al máximo los periodos de negociación.

Por supuesto, llevamos tiempo reivindicando una reforma del marco normativo que regula la financiación de los medicamentos, con una especial dedicación a los medicamentos raros o para patologías poco prevalentes. Sea como fuere, lo que sí puedo decir es que las personas a veces no tenemos tiempo y, sobre todo, sentimos una profunda desazón al ver que una cosa ya se encuentra autorizada y aprobada, que podría ser útil para nosotros, para nuestros familiares o para nuestro colectivo, y que no podemos acceder a la misma. Esto realmente es muy complicado de soportar.

¿Qué medidas concretas se pueden implementar para asegurar que las opiniones y necesidades de los pacientes sean realmente tenidas en cuenta en la toma de decisiones sobre la incorporación de nuevas terapias al sistema sanitario?

DAG: Creo que es muy sencillo. Lo primero es que tenemos que estar presentes en los foros de discusión. Actualmente, las asociaciones de pacientes podemos llegar a los decisores, pero de una manera muy informal: mediante cartas, correos electrónicos y reuniones. Sin embargo, nos gustaría ser consultados de manera formal. Se debería abrir un espacio de discusión claro con nosotros, cara a cara, en el que pudiéramos expresar nuestras opiniones.

Creemos que en el futuro del proceso de financiación tiene que haber una consulta formalizada y establecida con las entidades de pacientes e incluso, con aquellos pacientes individuales que puedan aportar valor u opinión. Algo similar a lo que hacemos con los IPT, en los que podemos dar nuestra opinión de manera formal en un momento determinado.

Creemos que esta opinión debe darse a lo largo de todo el proceso de vida del fármaco, y por supuesto en la fase de precio y reembolso. Además, debería ser de una manera más humanizada que la actual y desde un aspecto más amplio en el ámbito de la gobernanza. Los pacientes, las personas con patologías, deberíamos estar presentes en cada uno de los comités asesores de prestaciones, en los comités asesores del ministerio y en cada uno de los foros en los que se pueda tomar una decisión que afecte a nuestra vida. De esta manera, podemos dar la opinión del paciente, que muchas veces es diferente a otras opiniones o, aunque no sea diferente, es un punto de vista y un enfoque diferente que debe ser reconocido en su diferencia.



ROSA COCO MARTÍN

Catedrática de Oftalmología de la Universidad de Valladolid y miembro del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA (SEO) ENFERMEDADES RARAS DE LA RETINA: DESCRIPCIÓN, DESAFÍOS Y AVANCES EN EL ABORDAJE CLÍNICO

¿Cuál es la misión y visión de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO)? ¿Cuáles son los desafíos futuros que la SEO se propone abordar, especialmente en el contexto de las enfermedades raras (EERR) con afectación ocular?

RC: La SEO se orienta hacia el bienestar de los pacientes, buscando mejorar su calidad de vida y brindar cuidado integral para sus enfermedades oculares, ya sean comunes o raras. Además, se compromete a respaldar y capacitar a los especialistas en oftalmología y sus diversas subespecialidades, permitiéndoles abordar eficazmente todo tipo de afecciones oculares.

La SEO tiene que atender a las necesidades de toda la población, incluyendo tanto a pacientes con enfermedades comunes como con EERR. Aunque las enfermedades más prevalentes suelen generar mayor interés por parte de los gestores del Sistema Nacional de Salud (SNS) y la industria farmacéutica, nuestra prioridad radica en el bienestar público. Desde la perspectiva de los profesionales, las EERR poseen igual o mayor importancia. Cabe destacar que, a pesar de su denominación, estas enfermedades no son tan infrecuentes. Si bien la prevalencia varía, existen 149 enfermedades más prevalentes, entre las cuales se incluyen las enfermedades hereditarias de la retina.

Con más de 900 EERR oculares que abarcan afecciones de la retina, neuro oftalmológicas y del segmento anterior, muchas de ellas con inicio en la infancia y aproximadamente el 80 % de origen genético, es esencial prestarles especial atención. Sorprendentemente, el 95 % de estas enfermedades raras carece de tratamiento aprobado. Aquí, quiero resaltar la necesidad urgente de dedicar recursos y esfuerzos a su investigación y desarrollo clínico.

¿Podría destacar las innovaciones más notables que ha presenciado? ¿Cómo ha influido la inteligencia artificial (IA) y otras tecnologías emergentes en el diagnóstico y tratamiento de EERR oculares?

RC: Lo dividiría en dos aspectos. En primer lugar, en el ámbito del diagnóstico, es crucial destacar el impacto positivo que las técnicas de secuenciación masiva han teni-

do desde su implementación en el año 2013.

El 80 % de las EERR tienen origen genético, y gracias a estas técnicas, el diagnóstico genético ha experimentado una mejora significativa. En particular, en enfermedades hereditarias de la retina, hemos pasado de un diagnóstico genético específico en un 25 % a un notable 61-70 %, al identificar con mayor precisión el gen responsable de la enfermedad. Este rendimiento diagnóstico se ha optimizado aún más con los avances en bioinformática, permitiendo a los bioinformáticos manejar grandes cantidades de datos genéticos y clínicos. La implementación del programa ImPACT refuerza este progreso, acumulando información que podría cambiar el paradigma de las enfermedades con base genética, siendo así en la mayoría de las EERR.

Por otro lado, se están produciendo avances significativos en el campo del tratamiento. La terapia génica, por ejemplo, ha experimentado notables desarrollos, como en el caso de las mutaciones en el gen *RP 65*, que causan retinitis pigmentosa en edades tempranas y resultan en pérdida de visión. En este contexto, se ha logrado implementar terapias de reemplazo genético, que consisten en cambiar o introducir el gen deficitario para mejorar el funcionamiento de las células y, por ende, mitigar los efectos de la enfermedad. Estos avances representan una esperanza significativa para aquellos afectados por EERR, especialmente aquellas de origen genético.

Bueno, hasta el momento hemos tratado a más de 20 pacientes con esta técnica en nuestro país,



y muchos de ellos han experimentado una mejora sustancial en su calidad de vida. Es importante destacar que la efectividad tiende a ser mayor en pacientes más jóvenes. Aunque no todos han experimentado los mismos resultados positivos, aquellos en los que la técnica ha funcionado bien informan de una mejor visión nocturna y una mayor habilidad para desenvolverse en su vida diaria. Aunque la curación completa no siempre se logra, es significativo destacar que la calidad de vida ha mejorado considerablemente, especialmente cuando se logra frenar la progresión de estas enfermedades.

Actualmente, estamos explorando también tratamientos de terapia celular, ya que, en las enfermedades de la retina, que forman parte del sistema nervioso central y carecen de capacidad de regeneración, se presenta un desafío único. Las terapias génicas son ineficaces una vez que el tejido ha desaparecido por completo, ya que no es posible introducir genes en células que ya no existen. En este sentido, se han tratado pacientes con terapias celulares, aunque es importante señalar que los resultados hasta ahora han sido más bien moderados. A pesar de esto, se están realizando avances en las técnicas quirúrgicas y se están desarrollando modificaciones de tejido implantado con la esperanza de dar un paso más allá en la resolución de los casos en los que la retina se encuentra completamente degenerada.

En cuanto a los pacientes con la retina completamente degenerada, se están dando avances en el campo de la visión artificial. La ingeniería ha progresado en este sentido, aunque la visión lograda con sistemas de visión artificial sigue siendo limitada, permitiendo principalmente identificar puertas abiertas u obstáculos, y poco más.

Además, hay novedades en el terreno de los ensayos clínicos en humanos, como las técnicas de optogenética. En estas, se busca activar células en la retina que no son fotorreceptores, convirtiéndo-

las en células sensibles a la luz. Esto se logra mediante la introducción de genes que responden a la luz en estas células no especializadas o mediante la introducción de fármacos o sustancias, denominados "interruptores" en inglés, que transforman células no fotorreceptoras en fotorreceptores. El objetivo es permitir que las células restantes en la retina respondan a la luz, generando estímulos eléctricos que puedan llegar al cerebro. Aunque los resultados de estas técnicas aún están en desarrollo, representan una esperanza para aquellos pacientes con la retina completamente degenerada.

En relación con la IA, esta está teniendo un impacto significativo en la oftalmología. La implementación de plataformas de detección de patologías, como en el caso de la retinopatía diabética, ya es una realidad en comunidades como Castilla y León, Canarias y Galicia. Estas tecnologías permiten realizar diagnósticos por imagen de manera remota, evitando que los pacientes tengan que desplazarse. Además, están surgiendo plataformas de apoyo al diagnóstico en línea, respaldadas por iniciativas de la Unión Europea (UE), como las redes europeas de referencia. Estas redes, como la ERN-EYE (European Network for Rare Eye Diseases), están implementando un sistema llamado CPMS (Clinical Patient Management System), que busca proporcionar a los especialistas europeos una clínica virtual para consultar casos difíciles. Aunque este sistema aún enfrenta desafíos en la integración de sistemas informáticos entre países y en cuestiones éticas y legales relacionadas con la protección de datos de salud, se están dando pasos en la dirección correcta.

¿Podría proporcionar ejemplos específicos de EERR de la retina que haya encontrado en su práctica y describir los desafíos particulares asociados con cada una? (Stargardt, retinitis pigmentosa, albinismo ocular, etc.)

RC: Existen más de 900 EERR oculares y, entre ellas, un grupo particularmente destacado son las enfermedades hereditarias de la retina, siendo estas las más comunes dentro de las EERR. Es relevante mencionar la retinitis pigmentosa dentro de este grupo. Es la enfermedad rara más frecuente en general, afectando a uno de cada 4.000 nacidos vivos. Esta afección impacta la retina periférica (crucial para la visión nocturna) y el campo visual. Los pacientes con retinitis pigmentosa experimentan ceguera nocturna, dificultades para la movilidad nocturna y una visión en "cañón de escopeta".

En contraste, la enfermedad de Stargardt, la segunda más común entre las EERR, afecta a uno de cada 8.000 nacimientos. Esta patología compromete la retina central, responsable de la percepción de colores y la visión detallada, afectando la capacidad para reconocer las caras o leer, entre otros aspectos. Se inicia en la primera o segunda década de la vida, generando problemas de visión central desde una edad temprana.

Por otro lado, el albinismo ocular es una condición en la que los pacientes nacen con mala visión, pero esta no empeora a lo largo de la vida, a diferencia de las dos enfermedades anteriores que son progresivas. Podemos mencionar el albinismo oculocutáneo, que afecta tanto al ojo como a la piel, como una enfermedad sindrómica.

Es importante destacar que el 20 % de las EERR oculares no afectan solo al ojo, sino también a otros órganos. Un ejemplo es el síndrome de Usher, que afecta tanto al oído como al ojo, presentando desafíos significativos de comunicación para quienes lo padecen. A pesar de los avances con implantes cocleares para mejorar la audición, estos pacientes enfrentan dificultades visuales considerables.

El manejo de estas patologías es un desafío debido a las superposiciones y variaciones clínicas. Familias con la misma mutación pueden presentar cuadros clínicos diferentes, mientras que una condición clínica puede estar vinculada a numerosos genes. En el caso de las enfermedades hereditarias de la retina, se han identificado más de 300 genes involucrados, añadiendo complejidad al diagnóstico. La recomendación de unidades especializadas y la creación de redes europeas de referencia subrayan la necesidad de un enfoque especializado en estas enfermedades, que, en ocasiones, representan un reto diagnóstico significativo.

¿Cómo se abordan sus necesidades específicas en términos de diagnóstico y tratamiento?

RC: En primer lugar, es esencial fomentar la sospecha de EERR, lo cual requiere una adecuada formación tanto para médicos de familia como para pediatras, así como oftalmólogos generales. Posteriormente, se debe realizar un diagnóstico clínico, lo cual resulta desafiante debido a la superposición de cuadros clínicos en pacientes con la misma mutación genética. Algunos pacientes, incluso aunque estén asintomáticos, pueden tener

hallazgos en el fondo de ojo que requieren atención.

Además, el aspecto clínico similar de enfermedades puede tener distintas causas genéticas. Este factor añade complejidad al proceso diagnóstico, ya que diferentes enfermedades pueden presentar síntomas parecidos. Es fundamental reconocer estas variaciones genéticas para un diagnóstico preciso.

En cuanto a las necesidades de los pacientes con EERR, es importante destacar que, en promedio, tardan entre seis y siete años en obtener un diagnóstico correcto. Durante este tiempo, suelen recibir dos o tres diagnósticos incorrectos y consultan a unos cuatro especialistas antes de recibir un diagnóstico preciso. Algunos pacientes, lamentablemente, nunca llegan a conocer el nombre de la enfermedad que padecen. En este contexto, la existencia de unidades especializadas cobra gran importancia, ya que estas pueden acortar significativamente la odisea diagnóstica que experimentan los pacientes y sus familias.

¿Podría compartir experiencias positivas de pacientes con EERR oculares que hayan experimentado mejoras significativas gracias a tratamientos innovadores que haya implementado?

RC: Anteriormente mencionamos que en oftalmología ya contamos con la implementación de una terapia génica para el gen *RP 65*, con pacientes que han sido tratados y han compartido de primera mano cómo ha impactado positivamente en sus vidas. Es gratificante observar cómo esta terapia ha mejorado su movilidad y autonomía, generando cambios significativos en la forma en que se desenvuelven en el mundo. Este avance, a lo largo de mi extensa carrera profesional, representa un cambio importante, pasando de la ausencia de tratamientos a contar con opciones que realmente pueden beneficiar a los pacientes.

Personalmente, mi experiencia en el ámbito científico ha sido enriquecida por la participación activa de las asociaciones de pacientes. Su implicación, especialmente al colaborar para incluir a sus miembros en el "Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III", ha sido consistentemente positiva. Este registro es esencial para facilitar la identificación de pacientes dispersos a lo largo del territorio nacional, lo que se vuelve crucial cuando se desarrollan tratamientos o ensayos clínicos aplicables a un número reducido de personas. La colaboración de pacientes y familiares no solo ha sido valiosa en términos de investigación, si no que también ha desempeñado un papel fundamental en mi desarrollo profesional, así como en el de la institución en la que trabajo y en las sociedades científicas a las que pertenezco. El contacto directo con los pacientes ha resultado ser una experiencia fantástica y esencial para avanzar en la comprensión y tratamiento de EERR en el ámbito oftalmológico.

¿Cuáles son las áreas que considera que necesitan mejoras sustanciales, ya sea en investigación, accesibilidad a tratamientos o concientización pública, en el campo de las enfermedades raras oculares?

RC: Reitero el concepto que mencionamos anteriormente sobre la odisea diagnóstica que enfrentan los pacientes con EERR, subrayando que hace más de diez años, la UE propuso cambiar esta situación mediante la creación de redes europeas de referencia. Dichas redes se establecieron a través de directivas europeas que tanto España como las comunidades autónomas han incorporado. Actualmente, contamos con un plan nacional para EERR que debemos implementar y seguir desarrollando. Esto implica continuar concienciando al público y garantizando la accesibilidad a los tratamientos.

Recientemente, el 23 de enero, se presentó en el Ministerio de Sanidad la Cartera Común de Servicios de Genética, en la cual tuve el honor de participar como representante de la SEO. El objetivo de esta cartera es establecer un acceso homogéneo al diagnóstico genético en todo el país. Además, se plantea la necesidad de crear la especialidad de genética en España, ya que somos el único país de la UE que no la reconoce. Parece que el Ministerio está dando pasos en la dirección correcta en este sentido, y es crucial seguir avanzando en esta área.

Es esencial destacar que estas enfermedades no solo generan un impacto psicológico significativo en los pacientes y sus familias, sino que también conllevan costos económicos y sociosanitarios importantes, afectando al SNS en todas las etapas de la vida, desde la infancia hasta la edad adulta. Por lo tanto, es fundamental fortalecer la asistencia sociosanitaria, psicológica y oftalmológica para abordar de manera integral las necesidades de estos pacientes.

HUMANIZAR LA SALUD: HACIA UNA ATENCIÓN SANITARIA CENTRADA EN LAS RELACIONES



JOSÉ CARLOS BERMEJO HIGUERA

Director del Centro de Humanización de la Salud

Hablamos de humanizar, hacemos planes de humanización de la asistencia sanitaria, elaboramos estrategias para humanizar. ¡Qué buena noticia! Quizás pensamos en cosas diferentes, quizás matizamos mucho y queremos evocar el humanismo ante algunas resistencias al término… Confieso que cada vez siento mayor incomodidad al constatar que algunos tienden a equiparar la humanización solo con el trato cálido, acogedor, en las relaciones asistenciales.

Sea como fuere, hablar de humanización es comprometedor: reclama la dignidad intrínseca de todo ser humano y los derechos que de ella se derivan, también para quienes sufren una enfermedad rara.

En proceso de humanización

Fácilmente se tiende a describir el fenómeno de la deshumanización de la práctica sanitaria asociado al desarrollo tecnológico y a la despersonalización. Si por un lado parece fácil adherirse a la lamentación por este proceso, no parece tan fácil, por otro lado, definir, aclarar, y profundizar sobre el significado de una seria humanización del mundo de la salud, que es el problema bioético fundamental.

A mi juicio, vivimos en una sociedad más humana respecto a la del pasado. Vivimos en un momento de la historia en el que la dignidad de la vida humana está más considerada, a la vez que grandemente violada.

El Diccionario del uso del español de María Moliner dice que humanizar es una palabra moderna que ha sustituido a humanar, es recogido como: "Hacer una cosa más humana, menos cruel, menos dura para los hombres". Hablar de humanizar algunos ambientes supone partir de una idea: ¿cómo debería vivir el ser humano para realizarse plenamente como tal? Unos y otros, todos.

Humanizar una realidad significa hacerla digna de la persona humana, es decir, coherente con los valores que percibe como peculiares e inalienables, hacerla coherente con lo que permite dar un significado a la existencia humana, todo lo que le permite ser verdadera persona.

Ser rico en humanidad consiste en restituir la plena dignidad y la igualdad de derechos a cualquier persona que se vea en dificultades y no pueda participar plenamente en la vida social. La riqueza de humanidad es un compromiso con las capas débiles y los sujetos frágiles, que finalmente configura la propia personalidad. Quien tiene la cualidad de la humanidad mira, siente, ama y sueña de una manera especial. La riqueza de humanidad transforma y cualifica la propia sensibilidad personal: no mira para poseer, sino para compartir la mirada; y, en lugar de creer que el individualismo posesivo es la última palabra, piensa que solo la sociedad cooperativa, convivencial y participativa es digna de ser deseada. Por eso, humanizar no puede agotarse en el humanismo como evocador de la autonomía del ser humano.

Hablar de humanización reclama la dignidad intrínseca de todo ser humano y los derechos que de ella se derivan, también para quienes sufren una enfermedad rara

Humanizar: un desafío ético

La conocida segunda formulación del principio categórico de Kant es evocada como "principio de humanidad". Dice así: "Obra como si la máxima de tu acción debiera convertirse, por tu voluntad, en ley universal de la naturaleza".

La preocupación por el otro vulnerable constituye la fuerza motora de la humanización. Ya no solo es ocuparse de él aquí y ahora, sino anticipar esta ocupación, pensar en él, prever sus necesidades; en definitiva, ocuparse con antelación y esto es, precisamente, preocuparse. Esta preocupación por el otro puede articularse de una doble manera: el cuidado competente y el cuidado personal.

En los ambientes de salud se habla más humanamente del hombre cuando los cuidados suministrados, a todos los niveles, revelan a las personas devastadas por la enfermedad física o mental, la palabra fundamental que pueda pronunciarse: "Tú eres una persona". Decir esta palabra que "humaniza", que da "significado" a un ser fácilmente condenado a la insignificancia, compromete a la comunidad no solo a nivel teórico, sino también y en primer lugar a nivel de las actitudes de fondo.

La humanización por introducir en la práctica sanitaria es más radical que la simple recuperación de los aspectos filantrópicos que hay que tener en cuenta, o que la cualificación de las relaciones profesionales, va más allá de la competencia profesional en la relación con el enfermo y la familia.

Un primer aspecto humanizador de la salud se centra en el respeto a la unicidad de cada persona. Cada persona es irrepetible, no puede ser generalizada, y responde con un estilo propio a las crisis de la vida. El peligro es que todo el tiempo sea absorbido por la enfermedad y que no quede nada para las personas. En segundo lugar, el contacto debe intentar reconocer el protagonismo de los pacientes y familiares en los procesos de salud. Para convertirse en protagonista, el enfermo debe ser ayudado a comprender su situación con una información clara y precisa. Además, para poder asumir responsabilidades, el enfermo tiene derecho a conocer las opciones terapéuticas disponibles; de lo contrario, solo desempeñará un papel pasivo de dependencia.

La calidad de vida nos hace referir la vida, verla de manera comparativa consigo misma en otras circunstancias o con otros. Por eso, humanizar las relaciones es parte



del principio de responsabilidad ética del ser humano.

La responsabilidad ha de extenderse a todos los seres humanos porque, hemos de decirlo, también, los más débiles tienen el peligro de plegarse ante las dinámicas perversas que los esclavizan o que los hacen objetos, en lugar de sujetos, de su propia historia. Los frágiles, los enfermos, los pobres, deben pasar de la resignación y pasividad a la confianza en sí mismos y a la colaboración solidaria en el camino a la salud. El individualismo puede ser también en ellos el peor enemigo para su sanación. Todos los hombres y mujeres, todos los pueblos, sanos y enfermos, incluidos los más débiles, tienen derecho a ser sujetos activos y responsables en el desarrollo de sí mismos y de la creación entera.

Para poder asumir responsabilidades, el enfermo tiene derecho a conocer las opciones terapéuticas disponibles; de lo contrario, solo desempeñará un papel pasivo de dependencia

Humanizar la vida cuando esta se presenta en situaciones de precariedad significa, ante todo, comprometerse por erradicar las injusticias, sus causas y sus consecuencias, las condiciones no saludables (en cualquiera de las dimensiones de la persona), responsabilizándose al máximo de la propia historia y de la de los semejantes.

En el mundo de la salud, donde nos encontramos con la dignidad humana que nos interpela presentándosenos vulnerable y precaria, la humanización consistirá en promover al máximo la responsabilidad en los procesos de salud, evitando que las relaciones de ayuda se conviertan en intervenciones paternalistas y sustitutorias allí donde la responsabilidad del individuo pueda participar, en mayor o menor medida, en la lucha por la dignidad no solo como algo debido, sino también como algo conquistado.

De ahí que haya tantas situaciones que denunciar y que interpelan las relaciones interpersonales en la práctica sanitaria necesitada de humanización; no solo en clave de cordialidad y ternura, sino en clave de verdadero respeto de los derechos de todos los seres humanos en virtud de su dignidad. Hablar de humanización es también hablar de derechos. Sin duda, también el derecho a una relación de ayuda adecuada a la situación de cada uno.

Quizás sea esta la tarea fundamental del hombre. La de tender hacia ser realmente persona, persona en relación, capaz de encontrarse con los demás en la vulnerabilidad y acompañarlos a ser personas también en medio de la "estación oscura de la vida".

LA HUMANIZACIÓN DE LOS ESPACIOS COMO PRIORIDAD



MARÍA JESÚS ARILLA MORELL

Directora general de Atención Hospitalaria de la Generalitat Valenciana

La Conselleria de Sanidad ha anunciado la creación de un espacio asistencial único y exclusivo para pacientes con enfermedades raras (EERR) en cada una de las tres unidades de referencia de la Comunitat Valenciana. ¿Qué motivó la decisión de crear estos espacios asistenciales únicos?

MJA: Estos espacios se van a crear con el objetivo de ofrecer una mejor atención sanitaria a los pacientes diagnosticados de una enfermedad rara. De hecho, lo que se pretende con este espacio único es mejorar la accesibilidad, la comodidad y la humanización de los espacios de los centros sanitarios.

Además, va a permitir la integración de la oferta asistencial con la participación multidisciplinar en un mismo espacio físico o virtual de todos los profesionales implicados en la atención a los pacientes con EERR; así como, el acogimiento de los pacientes y familias.

¿Cómo se garantizará la coordinación entre los diversos profesionales de la salud que participarán en la atención integral de los pacientes en este espacio único?

MJA: Con la creación de un espacio asistencial físico y virtual que conecte e integre las diferentes consultas asistenciales y que favorezca la comunicación y atención multi-



disciplinar entre los profesionales sanitarios y el paciente, así como entre los diferentes profesionales. El objetivo es agilizar y facilitar la atención de los pacientes evitando desplazamientos e integrando en un solo acto asistencial la atención de diferentes especialidades.

¿Cuáles son los principales desafíos que se anticipan en la implementación de este nuevo enfoque de atención médica?

MJA: Por un lado, es necesario identificar y planificar la adecuada ubicación física dentro del propio hospital y, por otro lado, la implementación de los sistemas de comunicación y monitorización.

¿Cómo se espera que este nuevo modelo de atención mejore la calidad de vida de los pacientes con EERR y sus familias en la Comunitat Valenciana?

MJA: Mediante la concentración de casos, lo que permite un mayor conocimiento de la enfermedad y, por tanto, del manejo de esta. Además, todo ello supone la mejora en la atención de los pacientes, al incorporar en un único espacio las diferentes especialidades proporcionando una atención integral en un solo acto asistencial, permitiendo acortar los tiempos de diagnóstico y facilitar el acceso a terapias avanzadas y a la investigación.

Dado el espectro diverso de EERR y las variaciones en la incidencia por provincia, ¿cómo se abordará el desafío de garantizar la equidad en el acceso a los servicios de salud para todos los pacientes diagnosticados, independientemente de la rareza de su enfermedad, sus recursos económicos y su ubicación?

MJA: La concentración de casos en las tres unidades de referencia designadas en la Comunidad Valenciana, una por provincia en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, en el Hospital General Universitario de Castellón y en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, va a facilitar un mayor conocimiento de estas enfermedades minoritarias, un mejor manejo de las mismas, estableciendo circuitos asistenciales precisos que permitan conocer con exactitud la trazabilidad y manejo del paciente y su respuesta al tratamiento.

Considerando la constante evolución en la investigación médica y la creciente importancia de la innovación en el campo de las EERR, ¿qué estrategias se están implementando para fomentar la colaboración entre instituciones de investigación, industria farmacéutica y pacientes, con el fin de acelerar el descubrimiento de tratamientos efectivos y terapias innovadoras para estas enfermedades?

MJA: En cuanto a investigación, existe un convenio marco entre la Generalitat, las fundaciones de investigación sanitaria a ella vinculadas, la Universitat de València, la Universidad CEU Cardenal Herrera, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Fundació Lluís Alcanyís-UV de la Comunitat Valenciana, para el establecimiento de la alianza en investigación traslacional en EERR de la Comunitat Valenciana.

GESTIÓN DE ACUERDOS FARMACÉUTICOS TRANSFORMADA: EL SERVICIO REVOLUCIONARIO DE LYFEGEN

GIRISHA FERNANDO

CEO Lyfegen

JOSEP MARÍA GUIU

Director del Área de Farmacia y del Medicamento del Consorci de Salut i Social de Catalunya (CSC)

DAVID DURO

Vicepresidente Ventas Lyfegen



De izquierda a derecha: Girisha Fernando, Josep María Guiu y David Duro

¿Qué tipo de soluciones ofrece Lyfegen? ¿En qué regiones del mundo está presente?

DD: Lyfegen ofrece servicios de gestión del valor. Por ejemplo, tres ramas principales son las siguientes: ayudamos a identificar el mejor modelo de acuerdo gracias al servicio de seguimiento de la información publicada de todos los acuerdos a lo largo del mundo. Hemos creado la base de conocimiento *Lyfegen Library,* que está constantemente actualizada como un servicio para nuestros clientes, y aceleramos el proceso de negociación al tener un simulador que permite estimar los distintos escenarios con distintos modelos de acuerdos para encontrar el mejor modelo y las mejores condiciones. Una vez se ha llegado a un acuerdo, también tenemos otro servicio, que es *Lyfegen Platform*, que permite implantarlo y operarlo, olvidándose de la carga administrativa y dejando en manos de Lyfegen toda la gestión.

Actualmente, Lyfegen trabaja con más de 30 servicios de salud en todo el mundo, en concreto en siete países: en Suiza, en Estados Unidos, en el Reino Unido, en Canadá, en Arabia Saudí, en Portugal y en España. Trabajamos con más de 2.300 acuerdos que están digitalizados y operándose en la plataforma, aparte de más de dos mil millones de euros que ya han sido procesados a través de la plataforma. Nuestros resultados arrojan una reducción del 97 % en horas de carga administrativa.

Esto es un resumen de todo lo que hacemos desde antes de que exista un acuerdo hasta su ejecución posterior.

¿Cuál es el objetivo principal de la iniciativa innovadora de implementar nuevos modelos de compra pasando de discutir sobre precios a negociar sobre el valor que los medicamentos aportan a la salud y al bienestar de los pacientes?

DD: El objetivo principal es encontrar un punto de acuerdo válido para ambas partes, de manera que por parte del pagador se resuelvan las necesidades de certeza y de demostración del valor, y para la farmacéutica y los pacientes se ofrezca acceso a la innovación. También es objetivo que ambas partes puedan orientarse hacia la compra de valor, ofreciéndoles las herramientas y los servicios que necesitan, así como los expertos que pueden realizar el trabajo administrativo por ellos. Si lo que queremos es lo mejor para los pacientes, debemos ofrecer la mejor innovación por parte de la farmacéutica y también, por parte del pagador, un acceso que demuestre el valor. Nosotros facilitamos todo este proceso.

¿Qué desafíos comunes enfrentan las organizaciones de salud en la gestión de contratos de precios de medicamentos y cómo pueden las soluciones de Lyfegen simplificar este proceso?

DD: Hay muchos desafíos, pero diferenciaría dos grupos de problemas. Primero, la gestión de los acuerdos en sí. No se trata de uno, o de cinco, o de veinte; son cientos de acuerdos con condiciones que van cambiando constantemente. Además, las condiciones no siempre son claras; los acuerdos están en distintas fuentes de datos, y hay distintos niveles de acuerdos, desde los acuerdos del Ministerio que se aplican a nivel nacional hasta acuerdos regionales, autonómicos, acuerdos por hospital, etc. Todo el proceso de recopilación de esos acuerdos se hace de forma manual, con personal que no está dedicado solo a esto, sino que tiene que hacerlo aparte de otras tareas y no tiene el conocimiento para gestionar altos volúmenes de datos. El otro grupo de desafíos es: ¿dónde sacamos los datos? ¿cómo extraemos y capturamos los datos? Para poder convertir el acuerdo en algo operativo, necesito extraer los acuerdos por una parte y los datos que a veces están en fuentes de datos externas, compras de dispensación a pacientes y son acuerdos por paciente o resultados en salud que están en otra base de datos, en otro sistema. Lyfegen lo que hace es relacionar todos esos datos, ocuparse de la recolección de los acuerdos, de organizarlos, de convertirlos en algoritmos y centralizarlos en un único punto de control y de gestión. Por otra parte, se ocupa de capturar todas las fuentes de datos y cruzarlas con estos acuerdos que hemos centralizado, de manera que facilitamos todo el proceso y hacemos que la gestión administrativa, directamente desaparezca. Además, ofrecemos luego la visibilidad de estos datos y de todas las preguntas que les podemos hacer.

Si lo que queremos es lo mejor para los pacientes, debemos ofrecer la mejor innovación por parte de la farmacéutica y también, por parte del pagador, un acceso que demuestre el valor

¿Cómo esta estrategia contribuye a promover la equidad en el acceso a la innovación farmacéutica, especialmente en un modelo de atención médica como el de España?

DD: Desde mi modesta opinión, se hace imprescindible un facilitador para la gestión de acuerdos que agilice la carga administrativa. En España estamos viendo que, tras años de dar pasos hacia acuerdos basados en valor, acuerdos basados en pacientes, ahora se está volviendo atrás al viejo modelo de techos de gasto, de descuentos cerrados. ¿Por qué? Esto es algo que se reconoce abiertamente. Los servicios de salud, e incluso las farmacéuticas, tampoco disponen de conocimientos, tiempo ni herramientas para operar los acuerdos, que son mínimamente complejos. No hace falta que sean basados en valor; los acuerdos por paciente ya suponen un problema y esto degenera en que solo los grandes servicios de salud, con grandes presupuestos y mucho personal, puedan hacer frente a acuerdos complejos y, por tanto, solo ellos tengan acceso a una mayor innovación. Lyfegen puede ayudar a que cualquier servicio de salud, sin importar lo grande o pequeño que sea, cualquier hospital, etc., pueda gestionar sin importar el volumen de datos, sin tener que contratar más personal ni disponer de grandes presupuestos.

¿Cómo contribuyen las soluciones implementadas por Lyfegen a que

la innovación llegue más rápido al paciente en modelos como el español o el italiano? ¿Podría dar ejemplos concretos?

DD: Lyfegen permite que cualquier tipo de acuerdo se pueda implementar de forma fácil en distintas administraciones con distintas arquitecturas de datos. Voy a poner un ejemplo concreto: recientemente, en marzo, el Ministerio de Sanidad ha llegado a un acuerdo con una farmacéutica para operar y dar reembolso bajo unas condiciones muy específicas. Se trata de un techo de gasto, pero el gasto se mide en base a los miligramos por paciente, lo cual hace imposible hacer el seguimiento con las herramientas que tenemos actualmente. En España, sabemos que hay mucha incertidumbre sobre cómo se va a implementar este acuerdo. Pues bien, Lyfegen ya gestiona este acuerdo en más de siete servicios de salud en Suiza. Lo implementamos en menos de 30 días, en servicios con distintos sistemas de datos y políticas distintas. Esto puede facilitar y es una demostración palpable de que podríamos ayudar, y, de hecho, en eso estamos: ayudando a que los servicios de salud puedan olvidarse de la gestión, y las farmacéuticas puedan implementar un acuerdo en distintos sistemas sin tener que reinventar la rueda 17 veces.

¿Qué otras ventajas o valor añadido suponen sus servicios para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios?

DD: Lyfegen dispone básicamente de tres ramas, pero el objetivo es ayudar a poner de acuerdo a los servicios de salud con las farmacéuticas, desde tres puntos de vista. A través del seguimiento de toda la información publicada, de todos los acuerdos a lo largo del mundo, organizamos esta información en la mayor biblioteca que existe con el objetivo de que todos los datos estén disponibles para los pagadores o para las farmacéuticas, y la información esté organizada de manera que sea fácil de entender. Si otros actores han llegado a un acuerdo similar, es posible elegir este modelo porque es el más adecuado para este medicamento.

> Desde el Consorci apostamos por crear esta alianza para avanzar en este proyecto de compra basada en valor, implementando modelos innovadores de la forma más óptima posible

Cuando ya existe un acuerdo muy específico sobre la mesa, disponemos de tecnología y del servicio de simulación de acuerdos en el que planteamos los distintos modelos y los operamos en un escenario similar a la realidad para mostrar cuáles son las mejores opciones de modelo y cuáles son las mejores condiciones para operar este acuerdo.

Una vez se ha llegado al acuerdo, *Lyfegen Platform* se encarga de toda la gestión del acuerdo, pero además genera y, en esto, yo creo que es el punto más importante, la visibilidad y el conocimiento centralizado para que todos, desde los servicios de salud hasta la farmacéutica, tengan conocimiento y haya transparencia. De esta manera, se puede evaluar el desempeño financiero y clínico de todos los acuerdos, de todos los pacientes, su evolución en el tiempo entre hospitales y hacer preguntas a los datos. Gracias a Lyfegen, es posible orientar a las organizaciones sanitarias hacia la compra basada en valor y a la gestión del valor sin necesidad de desarrollar cada solución desde cero.

Recientemente se ha firmado un acuerdo con el Consorci de Salut i Social de Catalunya (CSC). ¿Nos podría explicar más detalles sobre este proyecto?

JMG: Como comentaba David, en España ya tenemos experiencia en los acuerdos innovadores. Pero desde el Consorci, como entidad referente en el sistema de salud de Catalunya y en la compra de medicamentos y productos sanitarios, apostamos por dar un paso adelante e implementar nuevos acuerdos. Para ello, utilizaremos las herramientas de las que disponemos, como la proporcionada por Lyfegen. Apostamos por crear esta alianza para avanzar en este proyecto de compra basada en valor, implementando modelos innovadores de la forma más óptima posible. Utilizaremos modelos que se han aplicado en otros sistemas de salud, optimizando así los procesos de negociación y acuerdo con los distintos proveedores.

¿Podrían explicar cómo este establece un precedente para la implementación de las soluciones de Lyfegen en España y cómo anticipan que facilitará la colaboración con otras entidades en el sistema sanitario español?

JMG: Nosotros en Cataluña hemos sido pioneros en la introducción de sistemas de acuerdos basados

en valor y creemos que también vamos a ser pioneros en extender esos modelos. Hasta ahora, ha habido dos pilotos o aspectos concretos. La complejidad del sistema sanitario español también hace que se gestionen distintos acuerdos en distintos niveles: nacional, regional y local. Pero creemos que la compra de medicamentos tiene que ir, y va a ir, cada vez más orientada a la adquisición de soluciones, a la compra de los resultados y el beneficio que aportan al paciente, no tanto en adquirir cajas sino en adquirir salud. Por eso, utilizar estas herramientas que permiten también extender estos modelos a muchos otros fármacos, debido a la creciente innovación, a menudo con mucha incertidumbre, que necesita de estos acuerdos de gestión, de esta compra innovadora para poder introducirlos al sistema sanitario con todas las garantías y, al mismo tiempo, garantizar la sostenibilidad del sistema de salud para poder utilizarlos de la mejor manera posible.

DD: Me gustaría complementar la respuesta proporcionada por Josep, indicando que no solamente el Consorci, sino también otras regiones y grupos hospitalarios, están muy interesados en resolver este problema, en hacer uso de las empresas y plataformas que permiten abordar esta situación. Lyfegen está en una situación inmejorable, ya que llevamos muchos años dedicándonos exclusivamente a esto. En ese sentido, es una oportunidad tremenda el hecho de utilizar la disposición del Consorci y contar con Josep, quien es innovador, valiente y acepta la realidad, así como también con Lyfegen, que está dispuesto a colaborar en este proceso para alcanzar los objetivos del Consorci.

> Nuestro futuro es asegurarnos de que los recursos de atención médica se utilicen de manera efectiva y eficiente en un entorno colaborativo

¿Cuáles son los próximos pasos o proyectos futuros de Lyfegen para continuar promoviendo la equidad y la innovación en el acceso a los medicamentos?

GF: En primer lugar, quiero agradecer y felicitar a Josep y a su equipo del CSC por esta iniciativa muy inspiradora. Creo que es un ejemplo fantástico para toda España que una entidad de atención médica no solo esté mirando sus responsabilidades, sino también pensando en nuevas y amplias perspectivas para ofrecer el mejor tipo de atención y acceso a los pacientes. Queremos cerrar la brecha hacia una atención médica más asequible y un acceso más inteligente a los medicamentos. Seguimos trabajando con personas inspiradoras como Josep, también con hospitales, regiones y, necesariamente, compañías farmacéuticas en España para realmente acelerar y reducir la carga administrativa relacionada con la negociación y gestión de acuerdos de acceso a medicamentos y descuentos. Nuestro objetivo es muy claro: ser el facilitador de acuerdos más innovadores, con el objetivo final de que los pacientes tengan un mejor acceso a medicamentos innovadores.

¿Cómo visualiza Lyfegen el futuro del sector farmacéutico y la gestión de acuerdos en los próximos años? ¿Qué papel juega la tecnología en esta evolución?

GF: Lyfegen tiene como ambición crear un futuro con más colaboraciones como esta, colaboraciones intersectoriales, entre entidades, pensando en el paciente como centro y en proporcionar acceso a las terapias más valiosas para ellos. La tecnología juega un papel crucial en el acceso y la asequibilidad, y nuestra tecnología quiere ser realmente este facilitador para los sistemas de salud, no solo para una parte, sino para todos los actores, incluida la industria farmacéutica. Para aumentar esta asequibilidad y asegurarnos de que los medicamentos innovadores estén disponibles para los pacientes al mismo tiempo, queremos hacer nuestra parte y ser transparentes sobre los resultados de salud que los pacientes están logrando con esas terapias. Los pacientes no deben sufrir debido a procesos de atención médica ineficientes; deben estar en el centro de todo lo que hacemos. Por lo tanto, nuestro futuro es asegurarnos de que los recursos de atención médica se utilicen de manera efectiva y eficiente en un entorno colaborativo.

INTERNACIONAL

PHARMACY FORECAST EN 2024 PARA FACILITAR LA PLANIFICACIÓN ESTRATÉGICA DEL SECTOR

La Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (ASHP) y la Fundación ASHP publican *Pharmacy Forecast 2024*, un documento que identifica los desafíos y las tendencias para la planificación estratégica de los departamentos de farmacia en hospitales y sistemas de salud.

Basado en una encuesta a 250 profesionales, identifica áreas clave para la planificación estratégica, incluyendo medicamentos de alto coste, salud mental, emergencias de salud pública, inteligencia artificial (IA), equidad en la atención y fuerza laboral.

Los medicamentos innovadores ofrecen esperanza para enfermedades devastadoras, pero su elevado coste plantea preocupaciones sobre la sostenibilidad de los programas nacionales de salud. Además, se espera una influencia creciente de los pagadores en las decisiones sobre estos tratamientos, lo que podría limitar el alcance de los comités de farmacia y terapéutica.

La equidad en salud sigue siendo un desafío crítico, mientras que el uso de IA y tratamientos costosos puede mejorar la atención, pero limitar el acceso. La IA también podría alterar la naturaleza de la fuerza laboral farmacéutica, requiriendo cambios en regulaciones y prácticas.

En cuanto a la salud pública, se mencionan desafíos como la COVID-19 y el cambio climático, donde la farmacia juega un papel vital en la respuesta de emergencia. Se insta a los sistemas de salud a abordar prioridades urgentes como las lesiones por armas de fuego y las disparidades de salud.

La salud mental es otro desafío importante, con barreras para el acceso y la adherencia a la medicación. Los farmacéuticos pueden desempeñar un papel crucial en el tratamiento de trastornos mentales y por uso de sustancias, incluida la crisis de opioides en Estados Unidos.

Más información en: https://www.ashpfoundation.org/pharmacyforecast



LA FDA APRUEBA EL PRIMER TRATAMIENTO BASADO EN CRISPR PARA UNA SEGUNDA ENFERMEDAD, LA BETA TALASEMIA

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprueba un segundo uso para el medicamento basado en CRISPR, Casgevy, que inicialmente fue aprobado en diciembre de 2023 para tratar la anemia de células falciformes.

Ahora, esta innovadora terapia también se puede utilizar para tratar la beta talasemia dependiente de transfusiones en personas mayores de 12 años. La beta talasemia es un trastorno sanguíneo hereditario que causa una producción insuficiente de hemoglobina. Al igual que la anemia de células falciformes, esta condición puede generar síntomas como debilidad, fatiga y dificultad para respirar, y puede reducir la esperanza de vida de quienes la padecen.

El proceso para producir Casgevy implica la modificación genética de las células madre del paciente utilizando la técnica de edición de genes CRISPR/Cas9. Estas células modificadas se reintroducen en el cuerpo del paciente, donde se multiplican y aumentan la producción de hemoglobina, lo que ayuda a aliviar los síntomas asociados con la beta talasemia. La decisión de la FDA se esperaba, pero su adelanto en aproximadamente dos meses respecto a la fecha límite establecida, conocida como fecha PDUFA, brinda una nueva esperanza para los pacientes con esta enfermedad.

La Dra. Nicole Verdun, directora de la Oficina de Productos Terapéuticos en el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA, destacó que esta aprobación representa un avance significativo en la disponibilidad de opciones de tratamiento para personas con beta talasemia, una enfermedad que puede ocasionar graves problemas de salud.

En Estados Unidos, al menos 1.200 personas sufren de beta talasemia en un grado lo suficientemente severo como para requerir transfusiones de sangre como parte de su tratamiento. Estas transfusiones repetidas pueden llevar a un problema adicional conocido como síndrome de sobrecarga de hierro, que a su vez requiere de tratamientos adicionales. La aprobación de Casgevy para tratar la beta talasemia ofrece una nueva alternativa que podría mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

Más información en: *https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-january-16-2024*



EUROPA

NUEVO TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD RARA DE LAS NEURONAS MOTORAS RECOMENDADO PARA APROBACIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad devastadora que causa la degeneración gradual de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal, resultando en la pérdida progresiva de la función muscular y la parálisis, incluida la muscular respiratoria. Se estima que la supervivencia media con ELA es de dos a cinco años.

La causa exacta de la ELA es desconocida, pero se cree que incluye factores genéticos y ambientales. Aproximadamente el 2% de los casos de ELA están relacionados con una mutación genética que produce enzimas SOD1 defectuosas, causando la muerte de las células nerviosas.

Hasta ahora, el único tratamiento autorizado en la Unión Europea (UE) para la ELA es el riluzol. Sin embargo, existe una gran necesidad médica no satisfecha de terapias efectivas que preserven la función muscular y prolonguen la vida de los pacientes con ELA.

Qalsody es un oligonucleótido antisentido que se une al ARNm del gen SOD1 para reducir la producción de la proteína SOD1. Se espera que este medicamento mejore los síntomas de la ELA al reducir la cantidad de proteína SOD1 defectuosa.

La recomendación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se basa en datos clínicos obtenidos de un estudio de 28 semanas en el que se observó una reducción significativa en los niveles de neurofilamento en plasma en pacientes tratados con Qalsody. Se espera que estudios posteriores a la autorización proporcionen más información sobre la eficacia y seguridad a largo plazo del medicamento.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) recomienda la autorización de comercialización bajo circunstancias excepcionales, lo que permite a los pacientes acceder a medicamentos para los cuales no se pueden obtener datos completos de manera convencional. Esto se debe a que hay pocos pacientes con la enfermedad, sería éticamente incorrecto recopilar información completa sobre la eficacia y seguridad del medicamento, o hay lagunas en el conocimiento científico.

Más información en: *https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-rare-motor-neurone-disease-recommended-approval*



ESPAÑA

EL NUEVO CATÁLOGO DE BIOMARCADORES PRETENDE RESOLVER LA INEQUIDAD EN EL ACCESO A LAS PRUEBAS GENÉTICAS EN EL SNS



El 23 de enero, en el marco de una jornada celebrada en el Ministerio de Sanidad, se presentó la primera fase de la cartera de biomarcadores. La jornada estuvo dirigida a pacientes, profesionales sanitarios, sociedades científicas e industria. Se trata de un catálogo de pruebas genéticas cuyo objetivo es *facilitar o mejorar la vida de los pacientes*, tal y como ha explicado César Hernández, director general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Es un elemento transformador en la vida de los pacientes, facilitando el diagnóstico precoz y un tratamiento personalizado, además de resumir buena parte de las incertidumbres que los pacientes viven por sus enfermedades, ha agregado.

El catálogo será flexible y estará en continua evaluación, adaptándose a las necesidades. Esto permitirá ir incorporando nuevas prestaciones. *Debe ser un elemento dinamizador que nos lleve a una cultura de gestión de salud y que sirva para integrar asistencia, diagnóstico, tratamiento y acceso a diferentes posibilidades de tratamiento y de seguimiento*, ha afirmado el director general de Cartera Común y Farmacia.

Enriqueta Felip, portavoz de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), ha afirmado que: *Desde el punto de vista oncológico, no se puede pensar en la excelencia sin este catálogo. Necesitamos estos marcadores para realizar un diagnóstico de precisión*, ha agregado. Además, ha reivindicado la necesidad de *lograr un tratamiento más eficiente y con menos toxicidad.* Felip también ha apuntado que esta situación requiere continuidad: *Tenemos el reto de la implementación: que llegue a todas las personas con equidad y la agilidad de la incorporación de biomarcadores.*

En este sentido, el Ministerio de Sanidad está realizando un esfuerzo económico. *El año pasado se transfirieron 40 millones de euros a las comunidades autónomas para el desarrollo de actividades que tienen que ver con la cartera de genómica y este año se destinarán 50 millones más, a través de una adenda de los proyectos estratégicos para la recuperación y transformación económica (PERTE) de Salud, para impulsar la implementación equitativa de la cartera de genética*, ha apuntado César Hernández.

Más información en: https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2024/230124-sanidad-catalogo-pruebas-geneticas.aspx

UN ESTUDIO EN SHARE4RARE ANALIZA LA ATENCIÓN PSICOLÓGICA QUE RECIBEN LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y Share4Rare invitan a la comunidad de pacientes con enfermedades raras residentes en España a colaborar en un nuevo estudio dirigido a evaluar el acceso a los servicios de terapia psicológica que reciben las personas afectadas por una enfermedad poco frecuente residentes en el país. Este proyecto colaborativo tiene como objetivo estudiar en qué medida hay una prescripción o recomendación de terapia psicológica y, en los casos en que sí la hay, evaluar el cumplimiento y grado de satisfacción de los servicios recibidos según el tipo de terapia prescrita. Los resultados revelarán si hay equidad geográfica a nivel estatal en el acceso a las terapias.

El cuestionario del estudio, de carácter anónimo, incluye preguntas en relación con el tipo de terapia prescrita o recomendada y su pauta de prescripción (frecuencia), el cumplimiento de la pauta de prescripción de los servicios y el grado de satisfacción, la autonomía o dependencia para acudir a los servicios prescritos, la facilidad de acceso a los servicios por parte de los cuidadores o entorno del paciente, la cobertura del coste de los servicios prescritos y la detección de necesidades de los pacientes y/o cuidadores no cubiertas por estos servicios.

Los datos recogidos a través de este estudio permitirán conocer cómo es el acceso a terapias psicológicas



según la comunidad autónoma en la que se resida y según otras características demográficas. Además, permitirá conocer el grado de cumplimiento y satisfacción de la terapia y detectar necesidades no cubiertas, para así poder trabajar en propuestas de mejora en las políticas de salud. La información recogida a través de este estudio será de gran valor para poder implementar medidas que mejoren la vida de los pacientes y sus familiares.

Más información en: *https://www.enfermedades-raras.org/un-nuevo-estudio-en-share4rare-analizara-la-atencion-psicologica-que-reciben-los-pacientes-con-enfermedades-raras-en-espana*

ULTOMIRIS® (RAVULIZUMAB) DISPONIBLE EN ESPAÑA PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA

Ultomiris® (ravulizumab) es el primer y único inhibidor C5 de acción prolongada que ha demostrado un beneficio clínico rápido y a largo plazo y que puede reducir la carga de la enfermedad con dosis cada ocho semanas[1,2]. Se ha percibido una mejora en las actividades diarias en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos con síntomas leves[2].

AstraZeneca, junto a Alexion, su grupo de enfermedades raras ha anunciado que Ultomiris® (ravulizumab) ha sido incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social como tratamiento para pacientes adultos con miastenia gravis generalizada (MGg) y con anticuerpos positivos frente a recep-

tores de acetilcolina (AchR) de forma complementaria al tratamiento convencional[1].

Esta decisión supone la primera y única aprobación de un inhibidor del complemento C5 de acción prolongada para el tratamiento de la MGg en España. La MGg es una enfermedad neuromuscular rara, debilitante, crónica y autoinmune que provoca la pérdida de la función muscular y debilidad grave[3]. En España, la miastenia gravis afecta a unas 15.000 personas[4,5], de las cuales el 80 % viven con MGg[6,7]. En la Unión Europea, aproximadamente 89.000 personas tienen un diagnóstico de MGg[8-14].

La resolución de inclusión por parte del Ministerio de Sanidad se basa en la aprobación de la Comisión Europea y en los resultados del ensayo CHAMPION-MG de fase III, los cuales han sido publicados online en NEJM Evidence. En el ensayo, llevado a cabo durante 26 semanas, ravulizumab ha demostrado ser superior al grupo placebo en el criterio de valoración primario, en la escala MG-ADL, que evalúa el impacto de MGg en las funciones diarias de estos pacientes con miastenia gravis. Los resultados se han apoyado en la información facilitada por los pacientes, trasladándola a una escala donde se evalúa la capacidad para realizar actividades cotidianas[15]. Además, en el seguimiento de estos pacientes a largo plazo, con el estudio de extensión abierto (OLE), se observó que el beneficio clínico de ravulizumab se mantenía hasta las 60 semanas[2,15].

Por su parte, el Dr. Carlos Casasnovas Pons, neurólogo del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona) ha afirmado: *La MGg es una enfermedad que causa debilidad en la musculatura, además, puede cursar con visión doble, problemas para tragar, masticar, hablar y con pérdida de fuerza de brazos y piernas. A pesar de considerarse rara, afecta a miles de personas en España. Para ellos esta patología supone un impacto relevante a nivel social, psicológico y en su vida diaria. En muchas ocasiones, estos pacientes siguen presentando síntomas a pesar de recibir tratamiento. Por eso, disponer de esta nueva opción terapéutica es una opción que puede contribuir a transformar el curso de la enfermedad y la vida de las personas que conviven con esta patología.*

A este respecto, el Dr. Francisco Rodríguez de Rivera, facultativo especialista del Servicio de Neurología del Hospital Universitario La Paz de Madrid y Coordinador del Grupo de estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología ha indicado: *Ravulizumab es el primer inhibidor de C5 indicado para el tratamiento de la MGg en España. Presenta un inicio rápido de acción que se mantiene a largo plazo y una dosificación predecible, una vez cada 8 semanas. La llegada de ravulizumab a España supone una nueva opción en el tratamiento de la MGg que nos permitirá tratar de manera eficaz y fiable a un amplio espectro de pacientes que, hoy en día, a pesar de su tratamiento de base, no consiguen control*[2,15].

Carlos Macedo, director médico de Alexion para España y Portugal ha afirmado: *La financiación de ravulizumab en España para el tratamiento de la MGg supone un gran paso hacia adelante en nuestra misión de transformar la vida de las personas afectadas por enfermedades raras. Como líderes de la ciencia del complemento, estamos muy orgullosos de poder ofrecer a los pacientes con MGg una nueva opción de tratamiento e inaugurar, así, nuestra andadura en Neurología, con el compromiso de seguir expandiéndonos para ofrecer a los pacientes con enfermedades raras neurológicas nuevos tratamientos transformadores.*

En el ensayo CHAMPION-MG, el perfil de seguridad de ravulizumab fue comparable a placebo y consistentes con el observado en los ensayos de fase III realizados para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el síndrome hemolítico urémico (SHUa). Los efectos adversos más comunes consistieron en diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y cefalea[2].

Ravulizumab está aprobado en Estados Unidos (abril de 2022), Japón (agosto de 2022) y la Unión Europea (septiembre de 2022) para el tratamiento de determinados adultos con MGg. Actualmente, se están llevado a cabo revisiones reglamentarias en otros países.

Notas

Miastenia gravis generalizada (MGg)

La MGg es una enfermedad autoinmune poco frecuente que se caracteriza por la debilidad muscular grave y la pérdida de la función muscular[3].

El 80 % de los pacientes con MGg presentan anticuerpos AChR (según sus siglas en inglés), lo que significa que producen anticuerpos específicos (antirreceptor

de acetilcolina) los cuales se unen a los receptores de señales de la unión neuromuscular (NMJ, según sus siglas en inglés), punto de conexión entre las células nerviosas y los músculos correspondientes[3,9,10,16,17]. Esta unión activa el sistema del complemento, esencial para la defensa del cuerpo contra infecciones, lo cual produce que el sistema inmunitario ataque la NMJ[6]. Consecuentemente, se produce una inflamación y la pérdida de comunicación entre el cerebro y los músculos[3].

La MGg puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en mujeres menores de 40 años y hombres mayores de 60 años[18-20]. Los síntomas iniciales pueden incluir dificultad para hablar, visión doble, párpados caídos y falta de equilibrio. Estos a menudo pueden evolucionar hacia síntomas más graves con el avance de la enfermedad, como problemas para tragar, asfixia, fatiga extrema e insuficiencia respiratoria[21,22].

CHAMPION-MG

Este ensayo global y multicéntrico de fase III aleatorizado, doble ciego controlado frente a placebo, con una duración de 26 semanas, evaluó la eficacia y seguridad de ravulizumab en adultos con MGg.

En el ensayo participaron 175 pacientes de Norteamérica, Europa, Asia-Pacífico y Japón. Los participantes debían presentar un diagnóstico confirmado de miastenia gravis de al menos seis meses antes del cribado con una serología positiva de anticuerpos antiAChR, y una puntuación total de MG-ADL de al menos 6 previo al ingreso al ensayo y una clasificación clínica de clase II a IV por parte de la Fundación de Miastenia Gravis de América en el momento del cribado. Los pacientes se les permitía dosis estables de terapias inmunosupresoras o inhibidores colinesterasa a lo largo del periodo aleatorizado del estudio[23].

Los pacientes fueron asignados al azar 1:1 para recibir ravulizumab o formar parte del grupo placebo durante un total de 26 semanas. El primer día, los pacientes recibieron una única dosis de carga en función de su peso, seguida de una dosis regular de mantenimiento, también en función de su peso, comenzando en el día 15 cada ocho semanas.

En el ensayo se evaluó el cambio en el criterio de valoración primario respecto a la puntuación total de MG-ADL, desde el inicio hasta la semana 26. A ello, se le añadió múltiples criterios de valoración secundarios respecto a las mejoras relacionadas con la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes que completaron el periodo de control aleatorizado continuaron con un periodo de extensión abierto, el cual sigue en curso y evalúa la seguridad y la eficacia de ravulizumab.

Ravulizumab

Ravulizumab, es el primer y único inhibidor de C5 de acción prolongada, que proporciona una inhibición inmediata, completa y sostenida del complemento[1]. El medicamento actúa inhibiendo la proteína C5 de la cascada terminal del complemento, una parte del sistema inmune del organismo. Cuando se activa de forma incontrolada, la cascada del complemento responde en exceso, lo que lleva al organismo a atacar sus propias células sanas. Ravulizumab se administra por vía intravenosa cada ocho semanas en pacientes adultos, tras una dosis de carga[24].

Ravulizumab está aprobado en Estados Unidos (EE. UU.), la Unión Europea (UE) y Japón para el tratamiento de determinados adultos con MGg[24].

Ravulizumab también está aprobado en EE. UU., la UE y Japón para el tratamiento de adultos HPN y para determinados niños con HPN en EE.UU y UE[25].

Además, ravulizumab está aprobado en EE.UU., la UE y Japón para adultos y niños con SHUa para inhibir la microangiopatía trombótica mediada por el complemento[25].

Además, ravulizumab está aprobado en la Unión Europea y Japón para el tratamiento de algunos adultos con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).

Como parte de un amplio programa de desarrollo, ravulizumab está siendo evaluado para el tratamiento de otras indicaciones hematológicas y neurológicas[26].

Alexion

Alexion, AstraZeneca Rare Disease, es el grupo dentro de AstraZeneca especializado en enfermedades

raras, creado tras la adquisición de Alexion Pharmaceuticals, Inc. en 2021. Como líder en enfermedades raras durante más de 30 años, Alexion se centra en ayudar a pacientes y a sus respectivas familias afectadas por enfermedades raras y potencialmente mortales a través del descubrimiento, desarrollo y comercialización de medicamentos que cambian su vida. Alexion centra sus esfuerzos de investigación en las nuevas moléculas y en el sistema del complemento, y focaliza sus esfuerzos de desarrollo en hematología, nefrología, neurología, trastornos metabólicos, cardiología y oftalmología. Con sede en Boston, Massachusetts, Alexion tiene oficinas alrededor del mundo y ayuda a personas en más de 50 países. Para más información visite: https://alexion.com/worldwide/Spain

AstraZeneca

AstraZeneca es una compañía farmacéutica global e innovadora centrada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de medicamentos bajo prescripción médica, principalmente para el tratamiento de enfermedades en tres áreas terapéuticas: oncología, cardiovascular, renal y metabolismo y respiratorio e inmunología. Con sede en Cambridge (Reino Unido), AstraZeneca opera en más de 100 países y sus medicamentos innovadores son utilizados por millones de pacientes en todo el mundo. AstraZeneca es Top Employers en España y en Europa y ha sido distinguida con el certificado EFR de Empresa Familiarmente Responsable. Para más información: astrazeneca.es Instagram: @astrazenecaes



1. Ficha técnica Ultomiris version Julio 2023.
2. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evid. 2022 May;1(5):EVIDoa2100066. doi: 10.1056/EVIDoa2100066.
3. Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci. 2018 Jan;1412(1):113-28. doi: 10.1111/nyas.13522.
4. Pérez Menéndez A. Día Nacional contra la Miastenia Gravis [Internet].Sociedad Española de Neurología. SEN; 2023. Disponible en: https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link405.pdf
5. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235. doi: 10.3390/jcm10112235.
6. Adult-onset myasthenia gravis. Orphanet. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=391490
7. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2018 Feb 27. doi: 10.1002/mus.26114.
8. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. Brain Behav. 2020 Nov;10(11):e01819. doi: 10.1002/brb3.1819.
9. Anil R, Kumar A, Alaparthi S, Sharma A, Nye JL, Roy B, et al. Exploring outcomes and characteristics of myasthenia gravis: Rationale, aims and design of registry - The EXPLORE-MG registry. J Neurol Sci. 2020 Jul 15;414:116830. doi: 10.1016/j.jns.2020.116830.
10. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. J Clin Neurol. 2009 Jun;5(2):53-64. doi: 10.3988/jcn.2009.5.2.53.
11. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. J Intern Med. 2015 May;277(5):594-604. doi: 10.1111/joim.12310.
12. Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. Neurology. 2017 Jan 17;88(3):304-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000003504.
13. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, Bonifati DM. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. Neuroepidemiology. 2011;36(4):282-7. doi: 10.1159/000328863.
14. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. Muscle Nerve. 2016 Sep;54(3):413-21. doi: 10.1002/mus.25068.
15. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, et al; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. J Neurol. 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x.

16. Tomschik M, Hilger E, Rath J, Mayer EM, Fahrner M, Cetin H, et al. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. Neurology. 2020 Sep 8;95(10):e1426-e1436. doi: 10.1212/WNL.0000000000010209.
17. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. Am J Ophthalmol. 2019 Sep;205:99-105. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.017.
18. Myasthenia Gravis. National Organization for Rare Disorders (NORD). Disponible: https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/
19. Howard J F. Epidemiology Clinical Presentation Pathophysiology of MG The Thymus in MG Diagnostic Procedures Treatment The Future. Clinical Overview of MG; 2015. Disponible en: https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG
20. Sanders DB, Raja SM, Guptill JT, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics. Muscle Nerve. 2021 Feb;63(2):209-16. doi: 10.1002/mus.27120.
21. Myasthenia Gravis Fact Sheet. National Institutes of Neurological Disorders and Stroke; 2020. Disponible en: https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/migrate-documents/myasthenia_gravis_e_march_2020_508c.pdf
22. Ding J, Zhao S, Ren K, Dang D, Li H, Wu F, Zhang M, Li Z, Guo J. Prediction of generalization of ocular myasthenia gravis under immunosuppressive therapy in Northwest China. BMC Neurol. 2020 Jun 11;20(1):238. doi: 10.1186/s12883-020-01805-1.
23. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis. NCT Identifier: NCT03920293. Disponible en: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293
24. Howard, JF., Vu, T., Mantegazza, R., et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: Results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. Oral presentation at: American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 5, 2022; Session S25.005.
25. Ficha técnica Ultomiris. ULTOMIRIS® (ravulizumab-cwvz) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2018.
26. AstraZeneca Pipeline. Therapy areas for Rare Disesase. Disponible en: https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/pipeline.html

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospecha de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

BIOCRYST RECIBE LA APROBACIÓN EN ESPAÑA DE ▼ORLADEYO (BEROTRALSTAT)

PRIMER TRATAMIENTO ORAL CON DOSIS ÚNICA DIARIA PARA LA PREVENCIÓN RUTINARIA DE LAS CRISIS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO[1]

BioCryst Pharmaceuticals, Inc. ha anunciado, tras la aprobación del Ministerio de Sanidad, la inclusión en la prestación farmacéutica de Orladeyo® (berotralstat), un tratamiento específico que se administra por vía oral y con una única dosis diaria para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y adolescentes de 12 años en adelante[1].

Sobre Orladeyo®, la Dra. Teresa Caballero, facultativo especialista de Área en Alergología del Hospital Universitario La Paz de Madrid, ha manifestado que: *El tratamiento con Orladeyo® ha demostrado mejorías estadística y clínicamente significativas en la reducción de las crisis de AEH con un efecto mejorado a lo largo del tiempo logrando alcanzar una reducción del 90,8 % con respecto al inicio a las 96 semanas de tratamiento. Orladeyo® también produjo una reducción considerable de las crisis moderadas a graves, una reducción del uso de medicación para las crisis agudas y de la tasa de crisis laríngeas.*

Por su parte, el Dr. Ramon Lleonart, jefe del Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Bellvitge, considera que: *La disponibilidad en España de Orladeyo® representa un importante avance terapéutico al ser el primer medicamento de nueva generación por vía oral, en una única toma diaria, aprobado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de AEH en pacientes a partir de los 12 años de edad. Esto supone una noticia muy positiva especialmente por su facilidad de uso y eficacia tanto para los médicos como para los pacientes que conviven con esta enfermedad y que disponen desde ahora de una nueva alternativa de tratamiento que puede mejorar su calidad de vida.*

Para Carlos Lorenzi, director general de BioCryst en España: *Resulta especialmente satisfactorio poder ampliar al arsenal terapéutico en España frente al angioedema hereditario, poniendo a disposición de especialistas y pacientes una nueva opción de tratamiento que pretende contribuir de forma muy relevante a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de su entorno.*

Notas

Angioedema Hereditario (AEH)[2]

El AEH es una enfermedad genética rara grave, debilitante y potencialmente mortal que se caracteriza por episodios recurrentes e impredecibles de hinchazón de la piel, faringe, laringe, tracto gastrointestinal, genitales y/o extremidades, que generalmente se observan por primera vez durante la infancia o la adolescencia. Los ataques del tracto respiratorio superior pueden provocar la muerte por asfixia mientras que los ataques en el abdomen son muy dolorosos y perjudican significativamente la calidad de vida del paciente. Estas crisis suelen desencadenarse por ansiedad, estrés, traumatismos menores, cirugía, menstruación (cambios hormonales) o infecciones víricas comunes. Si no se tratan, los pacientes con AEH suelen sufrir múltiples crisis al año (de seis a siete en promedio por paciente)[3], y la hinchazón puede durar de dos a cuatro días. Debido a su heterogeneidad y su complejo diagnóstico, es difícil determinar la prevalencia exacta del AEH, pero tomando como referencia las estimaciones de 2 de cada 100.000 habitantes que pueden padecer esta enfermedad a nivel mundial, la prevalencia en España podría situarse en torno a los 950 pacientes con AEH.

Orladeyo® (berotralstat)

Orladeyo® (berotralstat) es la primera y única terapia oral específicamente diseñada para prevenir las crisis de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más. Una cápsula de Orladeyo® al día actúa para prevenir estas crisis, disminuyendo la actividad de la calicreína plasmática[1]. Orladeyo® fue aprobado en Estados Unidos en 2020 y recibió la aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la profilaxis a largo plazo en AEH el 30 de abril de 2021[4]. En la actualidad se encuentra financiado en muchos países de Europa, incluyendo Reino Unido, Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia, Luxemburgo, Francia, Alemania, Suiza, Austria y España.

BioCryst Pharmaceuticals

BioCryst Pharmaceuticals es una empresa biotecnológica global comprometida con el desarrollo de medicamentos innovadores, encaminados a mejorar la vida de las personas que padecen enfermedades mediadas por el complemento y otras enfermedades raras. BioCryst aprovecha su experiencia en el diseño de fármacos guiado por estructura para desarrollar terapias orales pioneras basadas en proteínas y moléculas pequeñas para el abordaje de enfermedades raras. BioCryst ha comercializado Orladeyo® (berotralstat), el primer inhibidor de calicreína plasmática oral que se administra una vez al día, y está avanzando en sus líneas de investigación con proteínas y moléculas pequeñas. Para más información visite: https://www.biocryst.com.



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario.

PRESENTACIÓN Y PRECIO Orladeyo® 150 mg cápsulas duras. (C.N. 759139). PRECIO INDUSTRIAL NOTIFICADO: 12.156 €.

1. Ficha Técnica de Orladeyo®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211544001/FT_1211544001.html

2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1136-1148. doi: 10.1056/NEJMra1808012. PMID: 32187470.

3. Encuesta sobre Acceso y Disponibilidad de Medicamentos para AEH: https://angioedema-aedaf.haei.org/encuesta-sobre-acceso-y-disponibilidad-de-medicamentos-para-aeh/

4. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo#authorisationdetails-section%20Contacto:%20Niamh%20Lyons%20+353%2087%20774%205000%20nlyons@biocryst.com%20ORL-ES-MA-2023-003

MEDICAMENTOS

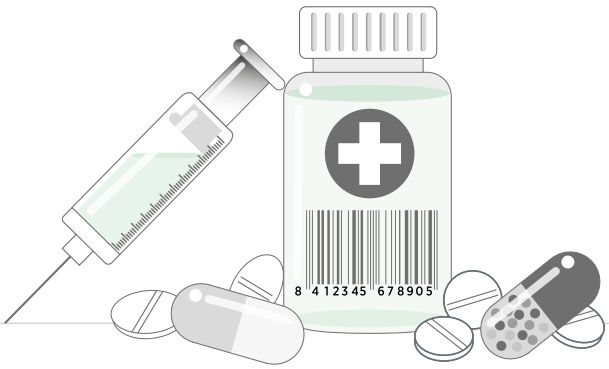
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS E INDICACIONES APROBADAS POR LA EMA DESDE ENERO HASTA MARZO 2024

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	LABORATORIO	NUEVO MH/NUEVA INDICACIÓN	FECHA DE APROBACIÓN DE LA INDICACIÓN EMA
Rozanolixizumab	Tratamiento de adultos con miastenia grave generalizada (enfermedad que provoca debilidad muscular y cansancio)	UCB Pharma	Nuevo MH	05/01/2024
Trametinib	Tratar a niños a partir de 1 año con glioma (un tipo de tumor cerebral)	Novartis Europharm Limited	Nuevo MH	05/01/2024
Momelotinib	Tratar la esplenomegalia (aumento del tamaño del bazo) u otros síntomas relacionados con la enfermedad en adultos con mielofibrosis y anemia de moderada a grave (niveles bajos de glóbulos rojos)	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	Nuevo MH	25/01/2024
Omaveloxolona	Tratar la ataxia de Friedreich, una enfermedad hereditaria que causa daños en el sistema nervioso, lo que provoca dificultades de coordinación, equilibrio y movimiento, fatiga, dificultad para hablar, así como un mayor riesgo de cardiomiopatía (daños en el músculo cardíaco) y diabetes	Reata Ireland Limited	Nuevo MH	09/02/2024
Exagamglogén autotemcel	Tratar los trastornos sanguíneos conocidos como betatalasemia y anemia falciforme en pacientes mayores de 12 años	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	Nuevo MH	09/02/2024

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON FINANCIACIÓN APROBADA POR LA CIPMPS DESDE ENERO HASTA MARZO 2024

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN	LABORATORIO	NUEVO MH/NUEVA INDICACIÓN	FECHA DE FINALIZACIÓN EN LA INDICACIÓN CIPMPS
Avalglucosidasa alfa	Terapia enzimática de sustitución a largo plazo para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe (déficit de α-glucosidasa ácida)	SANOFI AVENTIS, S.A	Nuevo MH	29/01/2024
Tebentafusp	Tratamiento en monoterapia del melanoma uveal irresecable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo	IMMUNOCORE IRELAND LIMITED	Nuevo MH	29/01/2024
Ripretinib	Tratamiento de pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal (GIST) que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de quinasa, como imatinib	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	Nuevo MH	21/02/2024

Nota: *Solo aparecen los medicamentos huérfanos con acuerdos de precio y financiación (aceptación) recogidos en los acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y Productos Sanitarios desde enero hasta marzo 2024.*



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
2023 (2)

EN ESPAÑA
~3
MILLONES DE PACIENTES
2022 (3)

EERR CONOCIDAS
6.258
2022 (4)

% EERR GENÉTICAS
63 %
2022 (5)

TIEMPOS

TIEMPO PROMEDIO ENTRE CN Y FINANCIACIÓN
23
MESES
2023 (14)

PROMEDIO DE DIAGNÓSTICO
6,18
AÑOS
2022 (15)

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

NÚMERO ACUMULADO DE DESIGNACIONES HUÉRFANAS EMA
2.032
MARZO 2024 (6)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH AUTORIZADOS POR LA EMA
152
MARZO 2024 (7)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH APROBADOS EN ESPAÑA
131
MARZO 2024 (8)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA
84
MARZO 2024 (9)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH FINANCIADOS EN ESPAÑA
85
MARZO 2024 (10)

NÚMERO ACUMULADO DE MMHH NO FINANCIADOS EN ESPAÑA
33
MARZO 2024 (11)

NÚMERO DE IPT PARA MMHH EN LO QUE VA DE AÑO EN ESPAÑA
14
MARZO 2024 (12)

% DE IPT PARA MMHH SOBRE EL TOTAL DE IPT DEL AÑO
24 %
MARZO 2024 (13)

ÍNDICE

INVESTIGACIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS CON MMHH EN EL MUNDO
8.561
2022 [18]

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA CON MMHH EN ESPAÑA
188
2023 [19]

TOTAL REGISTROS DE EERR O MMHH
985
2023 [20]

ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL NACIONALES
8 a 40
2019 [25]

PORCENTAJE DE REGISTROS A NIVEL GLOBAL
11,5 %
2023 [21]

PORCENTAJE DE REGISTROS A NIVEL EUROPEO
11,0 %
2023 [22]

PORCENTAJE DE REGISTROS NACIONALES
66,5 %
2023 [23]

PORCENTAJE DE REGISTROS REGIONALES
11,0 %
2023 [24]

GOBERNANZA

ASOCIACIONES DE PACIENTES RELACIONADAS CON LAS EERR EN EL MUNDO
2.915
2022 [16]

ESTRATEGIAS Y PLANES DE EERR A NIVEL NACIONAL, AUTONÓMICO Y OTROS
12
2022 [17]

PACIENTES Y CUIDADORES

GASTO RELACIONADO CON LAS EERR
255 €/MES
2022 [26]

PORCENTAJE DE PACIENTES CON NECESIDAD DE ATENCIÓN PSICOLÓGICA
36 % vs 23 %
2023 [27]

PORCENTAJE DE PERSONAS CON UNA ENFERMEDAD RARA QUE SUFREN DISCRIMINACIÓN
76 %
2021 [28]

TASA DE EMPLEO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD
28 % vs 68 %
2022 [29]

TASA DE PARO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD
21 % vs 13 %
2022 [30]

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] Nguengang Wakap, et *al.* (2020)
[2] European Commission
[3] [17] [28] FEDER
[29] [30] INE
[4] [5] [16] [18] [20] [21] [22] [23] [24] Orphanet
[6] [7] EMA
[8] [9] [12] [13] AEMPS
[10] [11] [25] Ministerio de Sanidad
[14] AELMHU
Benito-Lozano, et *al.* (2022) [15]
Benito-Lozano, et *al.* (2023) [27]
[19] REec
Gimenez-Lozano, et al. (2022) [26]

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 · biocryst · CSL Behring · CSL Vifor · IPSEN Innovation for patient care

ITALFARMACO · Jazz Pharmaceuticals · NOVARTIS · ucb Inspired by patients. Driven by science. · Roche

ÍNDICE