

Desafíos actuales en el abordaje de las **enfermedades raras** en Euskadi



Índice



01 INTRODUCCIÓN

- Enfermedades Raras en Euskadi: punto de partida.
- La singularidad de las Enfermedades Raras: principales barreras en Euskadi.

02 NECESIDADES PARA MEJORAR EL ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN EUSKADI

- Impulsar una Estrategia específica y transversal de Enfermedades Raras para Euskadi.
- Mejorar el diagnóstico para frenar el avance y agravamiento de la enfermedad.
- Eliminar obstáculos en los procesos de evaluación de medicamentos para Enfermedades Raras.

03 CONCLUSIONES

- Anexo.
- Bibliografía.

Autores

■ **Dra. Cristina Aguirre**

Médico internista del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Donostia – OSI Donostialdea.

■ **Dra. Itziar Astigarraga**

Jefa de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Cruces – OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces.

■ **Dra. María Pilar Bachiller**

Jefa de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Donostia – OSI Donostialdea.

■ **Dra. Leticia Ceberio**

Médico internista de la Unidad de Trastornos Congénitos del Metabolismo (CSUR) y coordinadora de la consulta de enfermedades minoritarias del Hospital Universitario Cruces – OSI ezkerraldea-Enkarterri-Cruces; y presidenta de la Sociedad Vasco-Navarra-Aragonesa-Riojana-Cántabra multidisciplinar de enfermedades minoritarias y metaboloopatías (SOMYM).

■ **Dra. Monike de Miguel**

Jefa de Servicio Farmacia del Hospital Universitario Cruces - OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces.

■ **Dr. Igor Gómez**

Médico internista del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Araba – OSI Araba.

■ **Dr. Alfonso Gutiérrez**

Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Basurto – OSI Bilbao-Basurto.

■ **D. Álvaro Hidalgo**

Codirector del Grupo de Investigación en Economía de la Salud y Gestión Sanitaria de la Universidad de Castilla-La Mancha; y presidente de la Fundación Weber.

■ **Dr. Agustín Martínez**

Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Cruces – OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces; y presidente de la Sociedad de Medicina Interna de Aragón, La Rioja, Navarra y País Vasco.

■ **Dña. Juana María Sáenz**

Fundadora de la Asociación Euskadi Elkarte Enfermedades Raras EBH (ASEBIER); y miembro de la Junta Directiva de la Federación Española de Enfermedades Raras (Feder).



Con la colaboración de:



**Boehringer
Ingelheim**

Introducción

ENFERMEDADES RARAS EN EUSKADI: PUNTO DE PARTIDA

I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XII

Las enfermedades raras (EERR) son un conjunto heterogéneo de enfermedades de muy baja prevalencia, que se caracterizan por una elevada complejidad etiológica y diagnóstica, con un curso evolutivo que es causa de una elevada morbimortalidad y altos niveles de discapacidad, dificultando el desarrollo de un proyecto vital normal a quien las padece y a sus familiares y cuidadores.

No existe una definición legal universalmente aceptada para las EERR. La definición aceptada en nuestro medio es la propuesta por la Comisión Europea de Salud Pública, que define como raras a aquellas “**enfermedades, incluidas las de origen genético, que son crónicamente debilitantes o potencialmente mortales y las cuales tienen tan poca prevalencia que se necesitan esfuerzos especiales combinados para combatirlos**”. Se acepta como referencia una **prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes**, aunque se excluye de la definición de EERR aquellas enfermedades que, cumpliendo con esta prevalencia establecida, no son además potencialmente mortales, crónicamente debilitantes o inadecuadamente tratadas.

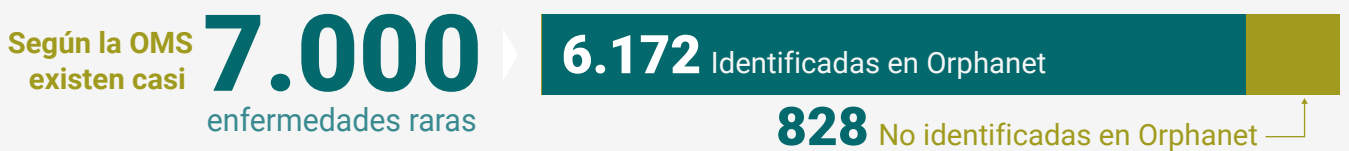
Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) **existen más de 7.000 enfermedades raras** descritas en la actuali-

dad (6.172 enfermedades raras identificadas en Orphanet), que afectan al 7% de la población mundial. Esto se traduce en 3 millones de españoles, 30 millones de europeos y 47 millones de personas en Iberoamérica afectadas por estas patologías. De esas 7.000 EERR **alrededor del 80% son causadas por defectos genéticos** y aproximadamente unas **4.000 no tienen tratamiento específico curativo**.

El 70% de los enfermos de EERR conviven con alguna enfermedad de carácter genético, crónico y degenerativo

Las enfermedades raras en cifras

La enfermedades raras aquellas cuya **prevalencia está por debajo de CINCO por cada 10.000 habitantes**.



Afectados por las enfermedades raras





Foto: N.C.I.

Su complejidad y baja prevalencia hace necesaria una alta especialización, concentración de casos, un abordaje multidisciplinar y experiencia

Se trata de personas que conviven con alguna enfermedad de carácter genético, crónico y degenerativo en más del 70% de los casos. Enfermedades que, además, **aparecen en la infancia en dos de cada tres casos**, que conllevan una gran discapacidad en la autonomía y que también afectan a la calidad de vida de sus familiares y su entorno.

Su complejidad y baja prevalencia hace necesaria una alta especialización, concentración de casos, un abordaje multidisciplinar y experiencia para su atención. Todos estos aspectos son relevantes, especialmente teniendo en cuenta la dificultad diagnóstica de estas enfermedades.

El Informe del Registro de Enfermedades Raras de Euskadi de 2022 identifica un total de **10.325 personas con enfermedades poco frecuentes**. Los datos de este informe se corresponden con **1.126 enfermedades raras** (85%) y grupos de patologías (15%). Además, el documento concluye que existe una **enorme variabilidad en el número de casos registrados** de cada patología; así como que se observan diferencias importantes entre **mujeres y hombres**, o entre los **casos diagnosticados en adultos y en personas en edad pediátrica**.

Ello fundamenta que las principales demandas de las personas con enfermedades poco frecuentes y sin diagnóstico en Euskadi estén dirigidas hacia las prestaciones/servicios sanitarios y sociales a los que se pueden dirigir que, por sus características especiales o circunstancias, precisan de una actuación simultánea y sinérgica de ambas áreas.

Pese a que aún hay camino por recorrer, el trabajo desarrollado por la Administración sanitaria vasca, en colaboración con el tejido asociativo de la Comunidad, ha permitido la creación de un marco normativo, social y sanitario cada vez más capacitado para abordar estas patologías a nivel autonómico.

Uno de los mayores exponentes consolidados como fruto de la acción impulsada en los últimos 15 años es la constitución del **Consejo Asesor de Enfermedades Raras de Euskadi**, a través de la Orden de 14 de septiembre de 2012, del Consejero de Sanidad y Consumo. Que se suma al Plan de Genética en 2011, el Plan de Acción de la Estrategia de EERR en Euskadi de 2011, y a otras iniciativas nacionales como la acreditación los centros, servicios y unidades de referencia (CSUR)

desde 2006, la Estrategia de EERR del Ministerio de Sanidad desde 2009, e internacionales como el Comité de Medicamentos Huérfanos o más recientemente las redes de referencia europea.

A pesar de que Euskadi no ha actualizado su estrategia en enfermedades raras desde 2011, sí se ha logrado incorporar medidas en pro de la mejora del abordaje de las EERR en otras estrategias vigentes en la actualidad, como el **Plan Políticas de Salud para Euskadi 2013-2020**; la **Estrategia de Atención Sociosanitaria de Euskadi 2021-2024**; el **Marco Estratégico del Departamento de Salud 2021-2024**; y el **Plan Estratégico de Osakidetza 2023-2025**, cuyos objetivos están estrechamente ligados con los retos de las enfermedades raras.

Un año después de la creación de este Consejo Asesor, se impulsó la creación del **Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Euskadi (RER-CAE)**, mediante el Decreto 473/2013, de 30 de diciembre. A día de hoy, este Registro es uno de los más consolidados en España, constituyéndose como un referente para el resto de registros autonómicos en cuanto a datos y dotación de recursos que hacen posible su **funcionamiento, así como el enriquecimiento del Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR)** que se constituyó dos años más tarde, en 2015.

En estrecha colaboración con el RER-CAE se desarrolló el **Biobanco Vasco**, organizado en red y con el nodo coordinador en la Fundación Vasca para la Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF). Cuenta con un catálogo de enfermedades raras a disposición de la comunidad investigadora, a fin de que puedan encontrar las muestras de más de 200 EERR de las que dispone en la actualidad. Además, dispone de dos líneas de I+D+i en biobancos.

En primer lugar, sobre el estudio de las variables preanalíticas que afectan a la calidad de las muestras. En esta línea, el Biobanco Vasco participa en el **proyecto OPTIMARK**, sobre optimización de muestras de tejido para el desarrollo y la validación de biomarcadores de enfermedad, y financiado por el Instituto de Salud Carlos III. En segundo lugar, sobre herramientas para propulsar proyectos de big data. En esta línea destacan el **proyecto europeo MIDAS** (Meaningful Integration of Data, Analytics and Services) —financiado por el programa Horizonte2020 de la Unión Europea—, y el **proyecto DIAPA**, sobre la digitalización de la imagen de anatomía patológica en la gestión de biobancos.

Con el fin de facilitar la inclusión de pacientes con enfermedades raras o sin diagnóstico en estudios

de investigación mediante la donación de muestras biológicas, y la participación en redes nacionales e internacionales, el Departamento de Salud y BIOEF tienen un acuerdo para fomentar la colaboración entre el Biobanco Vasco y el Registro de Enfermedades Raras de Euskadi.

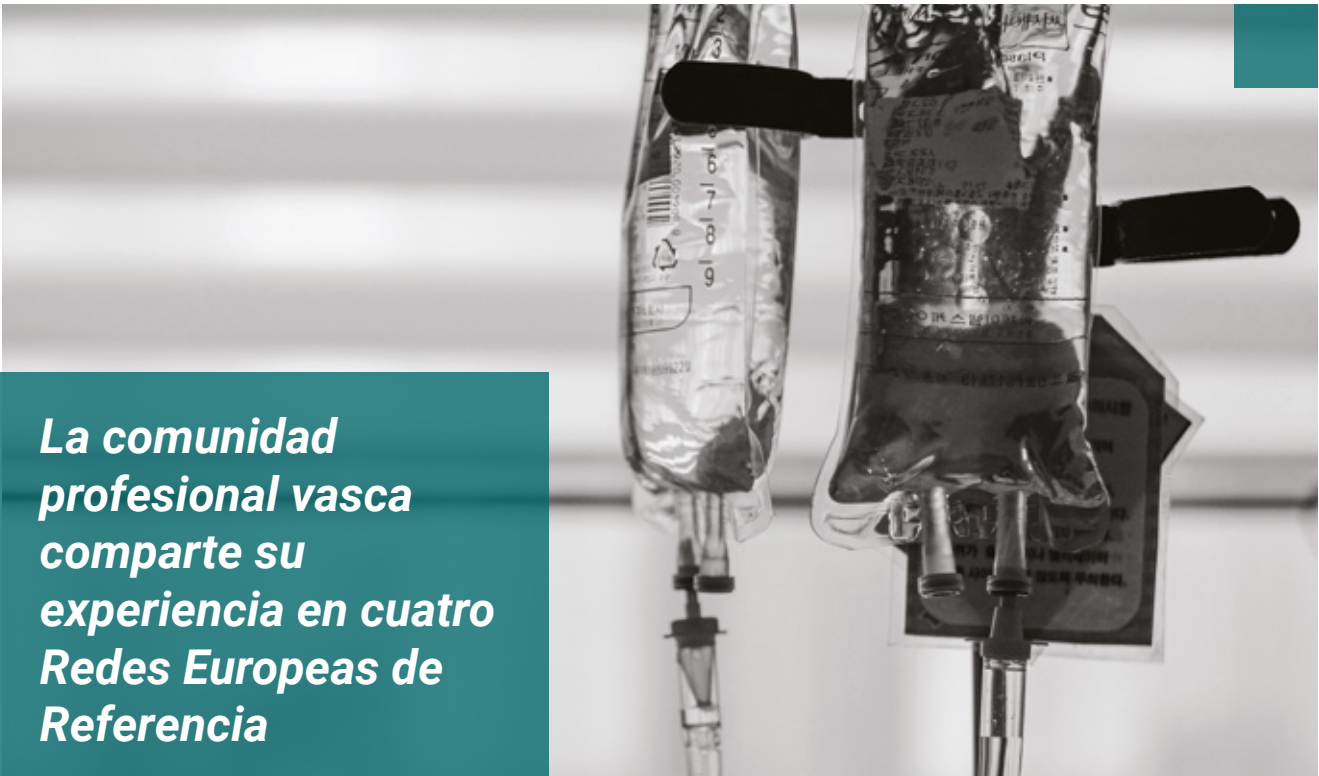
El sistema sanitario vasco participa, en la actualidad, en **más de 290 proyectos de investigación** en enfermedades raras. La mayor parte de la actividad investigadora se concentra en los institutos de investigación sanitaria: Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Instituto de Investigación Sanitaria Biogipuzkoa, Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba y, fuera del sistema sanitario, los centros tecnológicos como el centro de investigación CIC bioGUNE fundamentalmente. Todos ellos conforman la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), un sistema que se divide en investigación traslacional y el apoyo a la sanidad pública.

A través de estos institutos, Euskadi participa dentro de la **Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y la Tecnología (IMPACT)** e impulsa la **estrategia RIS3 Euskadi** que, desde sus inicios, contempló la necesidad de investigar en enfermedades raras, constituyendo un grupo de trabajo específico dentro del área de biociencias-salud y posicionándolas como una prioridad estratégica del programa.

Esta estrategia RIS3 Euskadi se aborda a través de un Grupo de Trabajo conformado por diversos agentes científico-tecnológicos, empresas, agentes sociales y representantes de pacientes. El objetivo principal del grupo consiste en identificar y generar nuevas capacidades y actividades de investigación e innovación; aumentar la colaboración con los agentes productivos; e impulsar proyectos que puedan dar lugar a nuevos tratamientos y sistemas de diagnóstico.

De conformidad con el proceso y la metodología europea, se han revisado las áreas de especialización que constituyen la estrategia RIS3 Euskadi. Se trata de una

El sistema sanitario vasco participa en más de 290 proyectos de investigación en EERR



La comunidad profesional vasca comparte su experiencia en cuatro Redes Europeas de Referencia

Foto: Insung Yoon

evolución con respecto a la estrategia anterior. Asimismo, alineadas con las misiones de Horizonte Europa, se introducen lo que se han denominado Iniciativas Tractoras Colaborativas. Además, se ha definido el Mapa de Tecnologías Base de carácter más transversal a todas las áreas de especialización RIS3. Estos tres elementos constituyen los fundamentos de **la nueva estrategia RIS3 Euskadi en el horizonte 2030**.

Adicionalmente, uno de los hitos más recientes en el abordaje de las patologías poco frecuentes en la Comunidad ha sido la incorporación de las enfermedades raras como una prioridad dentro del **Comité de Planificación y Gestión de la Medicina Personalizada de Euskadi**, constituido en 2021.

Por otro lado, cabe destacar que Euskadi cuenta, en la actualidad, con **12 CSUR** ubicados en **3 centros hospitalarios**: Hospital Universitario Cruces, Hospital Universitario Basurto y Hospital Universitario Donostia.

A escala europea, **el sistema sanitario vasco participa en las European Reference Networks (ERN) – Redes Europeas de Referencia (RER)**, cuya misión es facilitar el debate sobre afecciones y enfermedades raras o complejas que requieran un tratamiento muy especializado y una concentración de conocimientos y recur-

sos. 24 de estas redes —constituidas por profesionales sanitarios y pacientes—, trabajan de forma coordinada para garantizar una atención más segura y eficiente para los pacientes con enfermedades complejas o raras en toda la Unión Europea.

Concretamente, la comunidad profesional vasca comparte su experiencia en **4 Redes Europeas de Referencia**: Endo-ERN sobre enfermedades **endocrinas** raras; ERN-EYE sobre enfermedades raras de los **ojos**; MetabERN sobre enfermedades **metabólicas** raras; y ERN-eUROGEN sobre enfermedades **urogenitales** raras y complejas. Un ejemplo es la participación en el proyecto “ERN Guidelines: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools”, financiado por la Comisión Europea, para apoyar a las 24 RER en el proceso de desarrollo, evaluación y actualización de GPC y de otras herramientas dirigidas a los profesionales sanitarios y a los pacientes.

Mención aparte, entre los objetivos estratégicos de Osakidetza está el de garantizar la continuidad asistencial, implantando medidas que favorezcan la integración entre las áreas asistenciales, Atención Primaria (AP) y Atención Especializada, así como entre profesionales de diferentes categorías. Una manera de favorecer y promover esta integración es



El sistema sanitario participa con varios grupos en el CIBERER, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

Foto: N.C.I.

mediante la implantación de instrumentos relacionados con los Sistemas de Información, como eje de la coordinación asistencial en Osabide Global —historia clínica electrónica de Osakidetza—, que favorezcan la colaboración entre todos los profesionales sanitarios implicados en el proceso asistencial.

Osakidetza dispone de tres herramientas básicas de trabajo para los profesionales sanitarios: **Osabide Global**, **Osabide-AP** y **OsaNaia**, siendo el uso de cada una de estas herramientas diferente por perfil profesional, área y nivel asistencial. Con este objetivo de garantizar la continuidad asistencial, la Subdirección de Informática y Sistemas de Información de Osakidetza en colaboración con la Dirección de Asistencia Sanitaria y profesionales de otras áreas, han trabajado en los últimos años en diferentes proyectos de evolución de los sistemas de información, siendo uno de los más relevantes el proyecto de Convergencia de Osabide Global en Atención Primaria. En líneas generales, este proyecto consistía en nuevo modelo de integración asistencial. Unificando las herramientas OsabideAP y OsaNaia en Osabide Global.

El Servicio Vasco de Salud ha sido galardonado por ser el primero de España en disponer de una historia

clínica electrónica centrada en el paciente. Así como por favorecer una mayor relación y colaboración entre niveles asistenciales, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema y a la mejora de la seguridad clínica.

Por último, Euskadi es también una Comunidad ampliamente **comprometida con la investigación en EERR**. La mayor parte de la actividad investigadora se concentra, fundamentalmente, en los Institutos de Investigación Sanitaria, el Biosistemak (anteriormente Kronigune) y, fuera del sistema sanitario, el centro de investigación CIC bioGUNE.

Una actividad que incluye enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares, los trastornos metabólicos y endocrinos, las enfermedades hematológicas, las enfermedades de impronta, los cánceres minoritarios y algunas patologías digestivas, reumatológicas y óseas.

Para abordar toda la cadena de investigación en enfermedades raras, el sistema sanitario participa con varios grupos en el CIBERER, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras promovido por el Instituto de Salud Carlos III.

LA SINGULARIDAD DE LAS ENFERMEDADES RARAS: PRINCIPALES BARRERAS EN EUSKADI

Uno de los principales retos a los que el abordaje de las EERR tiene que hacer frente es el **retraso del diagnóstico**. En términos generales y atendiendo a los datos del **Estudio sobre Necesidades de las Personas con Enfermedades Raras en España (Estudio ENSERio)** de FEDER, más de la mitad del colectivo ha esperado 4 años para la consecución de un diagnóstico; el 20% de los casos, lo ha hecho durante más de una década.

Entre las principales causas se encuentran el desconocimiento, la complejidad y baja prevalencia que caracteriza a estas patologías y que hace necesaria una alta especialización, concentración de casos, un abordaje multidisciplinar y experiencia para su atención. Esta situación genera diferentes realidades, entre las que se encuentran vivir permanentemente en busca de diagnóstico o incluso tener un diagnóstico erróneo.

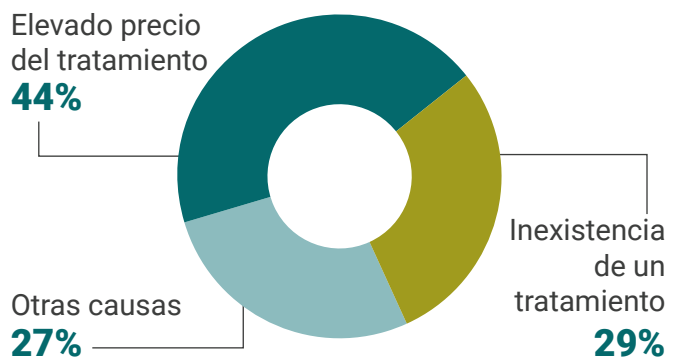
El modelo sanitario actual permite el diagnóstico precoz de algunas enfermedades poco frecuentes en ciertos programas de salud pública, como el de cribado neonatal, y en la práctica asistencial, como en las exploraciones de los recién nacidos, que permiten detectar malformaciones congénitas u otras anomalías. Los médicos de familia y pediatras de Atención Primaria suelen ser los encargados de reconocer los primeros síntomas, valorar su evolución y establecer la sospecha diagnóstica de enfermedad rara precozmente. Sin embargo, el conocimiento de todas las EERR es limitado y su diagnóstico es difícil en la mayoría de los casos.

La medicina actual está fundamentalmente organizada en especialidades, e incluso en subespecialidades, con profesionales que se dedican a áreas muy específicas del conocimiento. Este hecho es bueno para la atención a los pacientes con enfermedades raras que precisan una atención muy especializada. Todas las especialidades médicas, quirúrgicas y generales atienden a personas con patologías poco frecuentes y todas son importantes para ofrecer una

atención de calidad a los afectados. El conocimiento de estos profesionales sobre las EERR propias de su especialidad permite su reconocimiento y orientación diagnóstica y terapéutica. La formación continuada de estos especialistas, su trabajo en red para acceder a las recomendaciones de los mejores expertos y la investigación son elementos clave para la atención especializada de calidad a las personas con enfermedades poco frecuentes.

Insatisfacción con los tratamientos

Principales causas



Este modelo de atención actual “super-especializada” suele funcionar bien en muchas EERR, pero, en algunos casos, el enfermo tarda en llegar al equipo de expertos en esa patología. Los especialistas pueden reconocer las EERR, tanto en Atención Primaria como en Urgencias o en consultas externas, e iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico específico. En ciertas patologías muy minoritarias es importante la concentración de los casos para conseguir que el equipo de profesionales adquiera suficiente conocimiento y experiencia. La dispersión geográfica de los pacientes con estas enfermedades puede ser perjudicial en algunas patologías muy complejas, tanto para el manejo médico como quirúrgico que puedan necesitar. Además, los problemas de muchas de EERR son las dificultades de diagnóstico por las limitaciones del conocimiento actual y las esca-

Euskadi tiene implantadas 12 pruebas de Cribado Neonatal, superando el mínimo de siete establecido a nivel estatal



El 27% de las familias se han visto obligadas a desplazarse fuera de su provincia para acceder a los tratamientos



Foto: Towfiq Barbhuiya

sas opciones terapéuticas. En ocasiones, la ausencia de un diagnóstico seguro y de un tratamiento efectivo, crea un gran sufrimiento a los pacientes y sus familias y les aboca a peregrinar para buscar soluciones que no siempre están disponibles.

En el caso concreto de Euskadi, tal y como se recoge en el Informe del Registro de Enfermedades Raras de Euskadi (RER-CAE) de 2022 y analizando exclusivamente los casos en los que constan tanto la fecha de inicio de síntomas como de la fecha de diagnóstico (únicamente 2.670 casos), se extrae que el 25,6% del total de casos del registro cuentan **con una media 3 años y 3-4 meses**. Sin embargo, **54% se han diagnosticado en menos de un año desde el inicio de los síntomas**.

Para la consecución del diagnóstico, uno de los principales recursos, y que más evidencian la necesidad de garantizar la equidad en el territorio, es el programa de cribado neonatal. Según datos del Ministerio, Euskadi tiene implantadas **12 pruebas de Cribado Neonatal**, superando el mínimo de siete establecidas a nivel estatal dentro del Sistema Nacional de Salud. Eso posiciona a Euskadi en una media respecto al mínimo nacional y otras Comunidades Autónomas, donde las pruebas pueden llegar a superar las 40 patologías cribadas, tal y como se evidencia en ese mismo informe.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de las EERR, las necesidades asistenciales de las personas afectadas son muy variables. En algunos casos, las manifestaciones clínicas están presentes desde el nacimiento y el diagnóstico es sencillo, pero puede no existir tratamiento curativo. En otras ocasiones, la sospecha diagnóstica se establece en Atención Primaria y el paciente es derivado al especialista correspondiente, para proceder a la confirmación diagnóstica, a la instauración del tratamiento y al seguimiento con la periodicidad oportuna. Algunas EERR tienen un comienzo insidioso, difuso y poco evidente que se confunde con otras patologías más prevalentes, lo que propicia que los pacientes “deambulen” por la red asistencial en busca del punto más idóneo para recibir una asistencia sanitaria adecuada. Ello genera demoras diagnósticas que pueden alcanzar varios años e incluso se pueden administrar terapias inadecuadas. En otras personas todavía no es posible establecer un diagnóstico certero y sufren por esta ausencia de diagnóstico y de tratamiento.

La gravedad también es variable, por lo que algunos pacientes con EERR pueden ser atendidos en los centros de Atención Primaria, mientras que otras patologías muy complejas tienen que ser atendidas en hospitales terciarios, por equipos muy especializados. Las directrices europeas actuales de atención trans-



Foto: Drew Hays

fronteriza tratan de facilitar el acceso a los mejores expertos internacionales para algunos tipos de enfermedades raras.

Dado que la mayoría de las enfermedades raras tiene un origen genético, la participación de los genetistas clínicos en la orientación diagnóstica de los pacientes, elección e interpretación correcta de los estudios genéticos y asesoramiento genético de los pacientes y sus familias es crucial para la calidad de la atención sanitaria que precisan las personas afectadas.

Por otro lado, el segundo gran desafío en la gestión de las EERR son las **inequidades en el acceso a tratamientos innovadores**. Se estima que solo el 5% de las más de 6.172 enfermedades raras que existen cuentan con tratamiento. A ello se une que, según los datos de la Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELHMU), a 31 de diciembre de 2022, de los **146 medicamentos huérfanos con autorización de comercialización en España, 63 están financiados por el SNS (43%)**.

En España, solo el 34% de pacientes afirma tener acceso a un tratamiento eficaz. Y casi la mitad de la muestra asegura tener dificultades para acceder a los productos que necesita. Además, otras de las causas de insatisfacción sobre la atención sanitaria recibida

están relacionadas con la inexistencia de un tratamiento (29%) o el elevado precio del mismo (44%).

En suma, **es de gran importancia poder garantizar el acceso y la equidad, así como reducir los tiempos**. Por otro lado, contar con la experiencia de los CSUR dentro de Euskadi y compartirla con Europa es un valor muy positivo para el colectivo de personas afectadas por una patología poco frecuente. No obstante, esta coordinación ha de ser efectiva dentro de toda la red CSUR y de su trabajo en red con Europa. Solo así se podrá frenar la desigualdad existente en la oferta de servicios sanitarios que, relacionados con el diagnóstico y el tratamiento, varía significativamente a nivel nacional y europeo.

Asimismo, el 27% de las familias se han visto obligadas a desplazarse fuera de su provincia de residencia para acceder a los mismos, asumiendo, además, la propia familia el impacto psicosocial y económico que suponen estos desplazamientos.

Por su parte, una de las grandes consecuencias que la pandemia ha tenido en todos los sistemas de salud es el **incremento de las listas de espera**. Una situación que ha sido objeto de interés para los medios de comunicación generales, como la información recogida por RTVE el pasado año, en la que se afirmaba que la lista de espera se había disparado un 27% y cerca de 1.000 pacientes estaban fuera de plazo.

Esta situación es especialmente preocupante en un colectivo como el de las personas con enfermedades poco frecuentes y sin diagnóstico, donde el acceso a los recursos sanitarios minimiza el impacto de la enfermedad, así como su agravamiento.

En último lugar, la definición de un Catálogo de **recursos e intervenciones sociosanitarias supone un desafío para la coordinación de los sistemas sociales y de salud**, debido a la diversidad de recursos existentes en las respectivas carteras, así como por la heterogeneidad de ámbitos competenciales responsables de los mismos.

El hecho de que Euskadi disponga de un Catálogo común que organiza la provisión de la atención socio-sanitaria-educativa, en base a diferentes recursos e instrumentos, por parte de las instituciones y organizaciones con competencias en la materia, se convierte en un elemento facilitador de la coordinación entre ámbitos, instituciones y organizaciones, al tiempo que se fomenta la equidad territorial en la respuesta a las necesidades de atención sociosanitaria.

Necesidades para mejorar el abordaje de las Enfermedades Raras en Euskadi

IMPULSAR UNA ESTRATEGIA ESPECÍFICA Y TRANSVERSAL DE ENFERMEDADES RARAS PARA EUSKADI XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX

Por la propia naturaleza de las EERR, la atención a las personas que las padecen supone un verdadero desafío para los sistemas de salud.

Además de la dificultad intrínseca desde el punto de vista asistencial (heterogeneidad clínica, dificultad diagnóstica, grandes diferencias en las posibilidades de tratamiento), la atención a las EERR asocia otras necesidades que van más allá de la atención sanitaria (por ejemplo, necesidades sociosanitarias, laborales o en el ámbito educativo) y en las que participan otros agentes además de los propios servicios de salud.

El abordaje de su atención precisa, por ello, de una estrategia global que tenga en consideración e integre todos estos aspectos. A nivel estatal, el Sistema Nacional de Salud (SNS) ha definido la **“Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud”**, cuya última versión es del año 2013 (aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS el 11 de junio de 2014) y que actualmente se encuentra en proceso de actualización. La estrategia del SNS del año 2013 identifica varias áreas de actuación en los diferentes ámbitos de las EERR (prevención y detección precoz de enfermedades raras, atención sanitaria y sociosanitaria, investigación, formación e información a profesionales y personas afectadas y sus familias) que quedan

reflejadas en las siguientes siete líneas estratégicas (que a su vez se despliegan en objetivos generales y específicos):

- Línea estratégica 1: Información sobre las enfermedades raras.
- Línea estratégica 2: Prevención y detección precoz.
- Línea estratégica 3: Atención sanitaria.
- Línea estratégica 4: Terapias.
- Línea estratégica 5: Atención sociosanitaria.
- Línea estratégica 6: Investigación.
- Línea estratégica 7: Formación.

En la CAPV, en junio de 2011 se publicó el **“Plan de acción de la estrategia de enfermedades raras”**, que identificaba los siguientes objetivos prioritarios:

- Registro de enfermedades raras.
- Aprobar y desarrollar el Plan de Genética.
- Colaborar con el sistema CSUR del SNS.
- Modelo organizativo asistencial para la CAPV.
- Ampliación de los programas de prevención diagnóstico precoz y cribado.
- Mejora del acceso a los medicamentos y prestacio-

nes sanitarias que resulten coste-efectivas.

- Formación a los profesionales.
- Investigación.
- Asociaciones de pacientes.
- Estudio de las necesidades sociosanitarias de estos pacientes.

A fecha de hoy, no existe en Euskadi una estrategia actualizada para la atención de las EERR. El actual **Plan Estratégico de Osakidetza (2023-2025)** incorpora en su línea estratégica 2 ("Abordaje de la cronicidad y la morbimortalidad con más impacto en la esperanza y la calidad de vida de la población vasca") el objetivo específico de "Impulsar una asistencia centrada en las necesidades y expectativas de las personas pacientes, que ayude al diseño de los procesos asistenciales sobre los problemas de salud más prevalentes a lo largo del curso de la vida; el objetivo será mejorar la experiencia con el proceso asistencial a pacientes y profesionales, a través del despliegue de Rutas Asistenciales o Planes específicos de atención ya definidos, en revisión o en fase de diseño". **Específicamente, se identifica la Estrategia para las Enfermedades Raras como una de las estrategias a diseñar.**

Es el momento de impulsar una estrategia específica y transversal para la atención de las EERR en Euskadi, basada en la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS y en los planes de actuación previamente definidos en la CAPV, que integre los aspectos anteriormente referidos:

- **Prevención y diagnóstico precoz:**
 - Ampliación del programa de cribado neonatal en base a la evidencia existente.
 - Facilitar a los profesionales que atienden a los pacientes con sospecha de EERR el acceso a las pruebas diagnósticas (incluidas las genéticas).
 - Impulsar el diagnóstico temprano en Atención Primaria.

La atención a las EERR asocia otras necesidades que van más allá de la atención sanitaria

- **Atención sanitaria:**
 - Elaborar un modelo organizativo asistencial para la CAPV que mejore los circuitos asistenciales entre Atención Primaria, Atención Especializada y Centros de Referencia.
 - Colaboración con el sistema CSUR del SNS y fomentar la derivación a Centros y Unidades de Referencia CSUR de Euskadi y estatales.
 - Identificación de unidades de referencia/experiencia no CSUR en Osakidetza.
 - Impulsar Programas de Asistencia Integrada (PAI) para las EERR.
- **Terapias:**
 - Establecer medidas específicas que vayan dirigidas a mejorar el acceso a los medicamentos huérfanos.
 - Mejorar el acceso a otras prestaciones sanitarias que resulten coste-efectivas (como odontología, psicología, rehabilitación-fisioterapia).
- **Atención sociosanitaria.**
 - Analizar las necesidades sociosanitarias de los pacientes con EERR.
 - Garantizar un abordaje multidisciplinar socio-sanitario en la atención a estos pacientes.
- **Investigación:**
 - Continuar impulsando la investigación en EERR y terapias avanzadas.
 - Desarrollar plataformas investigadoras en terapias génicas y moleculares en centros de referencia.
- **Formación:**
 - Incluir planes formativos en torno a las Enfermedades Raras en Atención Primaria y Atención Especializada.
 - Formar a los profesionales sanitarios sobre los recursos existentes para el abordaje de las EERR.
- **Órganos asesores y de participación de las asociaciones de pacientes:**
 - Reactivar el Consejo Asesor.
 - Incorporar la representatividad de las organizaciones de pacientes.
 - Impulsar vías de coordinación entre la comunidad profesional y las asociaciones de pacientes.
- **Ciudadanía:**
 - Desarrollar campañas informativas para concienciar a la ciudadanía a través del conocimiento general de este tipo de enfermedades.

DESAFÍOS ACTUALES EN EL ABORDAJE DE LAS EERR EN EUSKADI

Como en todo plan estratégico, es imprescindible que la Estrategia para las EERR en Euskadi cuente con un **plan de despliegue**, que garantice los recursos suficientes para su implantación y que incorpore **indicadores y mecanismos de evaluación**. El análisis de los resultados de la evaluación del plan aportará, sin duda, una valiosa información acerca de la situación real de las EERR en Euskadi a lo largo del tiempo, información que sumada a la evidencia científica disponible permitirá una actualización periódica de la estrategia, redefiniendo objetivos y recomendaciones.

Por último, dada la naturaleza compleja de la atención a los pacientes con esta tipología, creemos que es muy conveniente la participación en la Estrategia de las enfermedades raras en Euskadi de órganos asesores y foros multidisciplinares en los que estén representados todos los agentes implicados (profesionales sanitarios, sector sociosanitario, asociaciones de pacientes). En este sentido, es especialmente importante el **Consejo Asesor de Enfermedades Raras**, integrado por profesionales de la salud (miembros de equipos asistenciales de Pediatría, Medicina Interna, Neurología, Genética y Atención Primaria), asociaciones de pacientes (FEDER), miembros del Consejo Vasco de Atención Sociosanitaria y representantes del Departamento de Salud.

Las funciones del Consejo Asesor son actuar como órgano consultivo para el asesoramiento técnico e información en materia de EERR de cara a actualizar el "Plan de acción de la estrategia de enfermedades raras" de 2011.

Foto: C.D.C.

Es el momento de impulsar una estrategia específica y transversal para la atención de las EERR en Euskadi



MEJORAR EL DIAGNÓSTICO PARA FRENAR EL AVANCE Y AGRAVAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

La mejora en el diagnóstico de las EERR es fundamental para frenar el avance y agravamiento de la enfermedad e iniciar los tratamientos adecuados (específicos y/o de soporte) lo antes posible. Este objetivo creemos que puede lograrse a través de diferentes medidas, que resumimos en los cinco apartados siguientes.

Ampliar el programa de cribado neonatal en base a la evidencia existente ^{XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV}

Los **programas de cribado neonatal** son una actividad de Salud Pública dirigida a la identificación presintomática de enfermedades graves, con el fin de tratar precozmente a toda la población infantil diagnosticada y, de esta forma, prevenir o minimizar complicaciones, mejorar su pronóstico y mejorar su calidad de vida. No se trata de estudios de diagnóstico, ya que solo en los individuos que se obtenga un resultado positivo se realizarán los procedimientos diagnósticos indicados para confirmar la enfermedad y, en su caso, instaurar un tratamiento. Los programas de cribado neonatal se consideran una actividad esencial dentro de las actuaciones en materia preventiva en Salud Pública. Aproximadamente **1-2 de cada mil recién nacidos aparentemente sanos padecen algún trastorno del metabolismo**, muchos de los cuales pueden ser causa de incapacidad en caso de no tratarse adecuadamente.

Los criterios clásicos para incluir una enfermedad en un programa de cribado fueron establecidos en 1975 por el *Committee on Screening for Inborn Errors of Metabolism*:

- 1) La enfermedad cursa con morbilidad mental o física severa y/o mortalidad si no se diagnostica en el periodo neonatal.
- 2) La búsqueda clínica mediante un simple examen físico no es efectiva y no identifica la enfermedad en este período.
- 3) Existe un tratamiento efectivo disponible.
- 4) El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico.
- 5) La enfermedad tiene una incidencia relativamente elevada: Mayor de un caso por 10.000-15.000 recién nacidos.
- 6) Existe un test analítico de cribado, rápido, sencillo, fiable y de bajo coste.

A lo largo del tiempo, el desarrollo de nuevas de pruebas de laboratorio ha permitido incluir progresivamente un mayor número de enfermedades en los programas de cribado. La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los años 90 supuso una auténtica revolución, ya que esta tecnología posibilita cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo a partir de una única muestra de sangre en papel. Este nuevo abordaje ha obligado a reconsiderar los criterios clásicos definidos en 1975 y adaptarlos a la realidad tecnológica actual. **Trastornos potencialmente tratables y con un alto grado de morbimortalidad podrían ser candidatos a su inclusión dentro de un cribado neonatal ampliado, a pesar de una muy baja prevalencia.** En la actualidad, la evaluación de costes debe considerar los beneficios de la inclusión de enfermedades muy raras (con prevalencia inferior a 1 caso por 10.000-15.000 recién nacidos) pero tratables, ya que en la actualidad es técnicamente posible incluirlas en el cribado sin costes directos añadidos.

La dificultad en la aplicación de los criterios clásicos anteriormente definidos y las diferencias en la adaptación de los mismos se reflejan en las diferencias existentes en el número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal entre los programas que ya adoptaron la MS/MS. A día de hoy, se calcula que se realizan unas 400.000 pruebas de cribado neonatal anuales en España. Sin embargo, **los programas de cribado neonatal no son homogéneos y existen notables diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas**, que oscilan entre un mínimo de ocho enfermedades cribadas

La mejora en el diagnóstico es fundamental para frenar el avance y agravamiento de la enfermedad

y un máximo de 40. Las diferencias en las recomendaciones para el cribado son intrínsecamente dependientes de criterios políticos, socioculturales y económicos. Las diferentes realidades de los distintos países y regiones conllevan no sólo distintas recomendaciones de enfermedades a cribar, sino también diferentes organizaciones y formas de ser financiados.

Asimismo, además del número y tipo de enfermedades incluidas en este tipo de cribado, **es crucial garantizar una amplia cobertura y un circuito asistencial bien organizado que garantice un tiempo de respuesta correcto y ágil.**

En Euskadi, Osakidetza ofrece, además de la cartera común de servicios establecida por el SNS, una cartera complementaria propia, definida por el propio Consejo Asesor una vez comprobada la evidencia científica que avala la inclusión de una determinada patología. Las **enfermedades que actualmente forman parte del cribado neonatal en Euskadi** son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD), deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga (VLCAD), fibrosis quística, anemia de células falciformes, acidemia glutárica tipo I, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia isovalérica, homocistinuria, deficiencia de biotinidasa, hipoacusia neonatal, tirosinemia tipo I e hiperplasia suprarrenal congénita (21 hidroxilasa). Otras, como la inmunodeficiencia combi-

nada grave y la atrofia muscular espinal, están siendo actualmente revisadas para valorar su incorporación.

Esto sitúa a Euskadi como una de las CCAA con menor número de enfermedades incluidas en el cribado, a diferencia de otras CCAA como Galicia, que incluye 40. Sin embargo, Euskadi dispone de unos datos de cobertura y calidad del programa mejores, en comparación con otros territorios.

Estas diferencias en el panel de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal son igualmente importantes entre los distintos países de la **Unión Europea**. A la vista de esta situación, en 2010 la Unión Europea realizó un análisis de los distintos programas de cribado establecidos en los diferentes Estados miembros, titulado "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union", con vistas a efectuar una revisión de las prácticas y políticas de cribado neonatal de cada país, introduciendo las bases para el establecimiento de líneas de orientación en esta materia, cuyas conclusiones **apoyan la aplicación del programa de cribado ampliado.**

Es necesaria la **homogenización de los criterios** con otras CCAA y otros países europeos para la inclusión de un mayor número de enfermedades en los paneles de screening neonatal en Euskadi, basados en los resultados obtenidos desde su aplicación y en las conclusiones por los análisis realizados.

Impulsar el diagnóstico temprano en Atención Primaria. Mejorar la coordinación asistencial entre Atención Primaria, Atención Especializada y Unidades de Referencia. Impulsar Programas de Asistencia Integrada (PAI)^{XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX}

Existen más de 7.000 enfermedades raras (EERR) descritas en la actualidad. Se trata de un conjunto heterogéneo de enfermedades con **manifestaciones clínicas y repercusión sistémica muy diversa**, que pueden afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema, por lo que todos los profesionales de salud de los diferentes niveles asistenciales son responsables de su detección y tratamiento. La baja prevalencia y la gran heterogeneidad clínica que presentan las EERR hacen que el **diagnóstico sea con frecuencia difícil**, existiendo un **retraso diagnóstico** que supera incluso los 10 años en algunos

casos. Este retraso diagnóstico puede tener consecuencias graves en el pronóstico, seguimiento y tratamiento (tanto por el retraso en el inicio del tratamiento adecuado como por la aplicación de tratamientos incorrectos).

De forma simplificada, la atención a los pacientes con EERR implica a tres agentes (Atención Primaria, Atención Especializada/Hospitalaria y unidades de referencia) y tiene dos momentos claramente diferenciados (diagnóstico y tratamiento/seguimiento a largo plazo tras el diagnóstico).



Foto: Olga Kononenko

El periplo diagnóstico de estos pacientes comienza en la mayoría de los casos en Atención Primaria, lo que convierte a los médicos de familia y pediatras de AP en actores imprescindibles para el diagnóstico precoz. El reconocimiento precoz de síntomas guía que permitan establecer una sospecha diagnóstica inicial es una herramienta fundamental para conseguir que la detección de las EERR se realice de forma más temprana.

En los últimos años, se ha producido una sensibilización creciente sobre este tema, lo que ha llevado a la formación de grupos de trabajo para la mejora de la asistencia de estos pacientes en el ámbito de la AP, como por ejemplo el grupo de trabajo de “Enfermedades Genéticas y Raras” de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFyC).

Por otra parte, el papel de los profesionales de AP en la atención a los pacientes con EERR no viene determinado solo por su papel de puerta de entrada del paciente al sistema sanitario, sino también en garantizar la continuidad de la atención y los cuidados en el tiempo.

Las EERR son, en muchas ocasiones, enfermedades crónicas y con frecuencia invalidantes o con una mortalidad precoz elevada, por lo que la atención prestada por los profesionales de AP es fundamental para hacer posible la **atención domiciliaria y extrahospitalaria a estos pacientes**, lo que permite prolongar su autonomía y la permanencia en su ámbito familiar.

Aunque el diagnóstico de las EERR se inicia con frecuencia en Atención Primaria, es habitual que

otros especialistas médicos estén implicados, ya que normalmente se produce una derivación al especialista correspondiente ante la presencia de manifestaciones clínicas de un órgano o sistema concretos. En ocasiones, al tratarse de enfermedades multiorgánicas de baja prevalencia, se produce un verdadero peregrinaje entre diferentes especialistas hasta que se orienta el diagnóstico hacia una enfermedad rara y se accede a una unidad de referencia. Esto conlleva una demora en el diagnóstico y un retraso en la instauración del tratamiento y seguimiento adecuados, y es casi siempre causa de frustración y preocupación para los pacientes y sus familiares.

Desde 2015, y en el contexto de un proyecto corporativo, se fomenta en Osakidetza la creación de unidades de **manejo multidisciplinar de EERR en las áreas de pediatría y de adultos en el ámbito hospitalario**. Ejemplo de ello son las unidades desarrolladas en el Hospital Universitario Araba, en el Hospital Universitario Basurto, en el Hospital Universitario Cruces y en el Hospital Universitario Donostia. Entre las funciones desempeñadas por estas unidades están el diagnóstico y tratamiento hospitalario de EERR; la coordinación del seguimiento cuando es precisa la participación de varios especialistas; la coordinación de la transición de pacientes desde Pediatría a consultas de adultos; la asistencia a pacientes con enfermedades minoritarias multiorgánicas que no disponen de unidades especializadas para el seguimiento; la agilización del acceso a unidades especializadas o de experiencia en patologías concretas; y la coordinación asistencial en el seguimiento a largo plazo con Atención Primaria. El conocimiento de estas unidades por los médicos de AP y el uso de



Foto: N.C.I.

herramientas de comunicación entre profesionales (por ejemplo, la consulta no presencial), para facilitar el acceso a las mismas, mejoraría la atención de los pacientes con EERR; de ahí la importancia de dar una **mayor visibilidad a las unidades de referencia/experiencia** existentes en Osakidetza y a las herramientas de acceso.

Impulsar el diagnóstico temprano en AP y mejorar la coordinación asistencial entre AP, Atención Especializada y unidades de referencia es necesario desarrollar actividades específicas de formación de los profesionales sanitarios —con especial foco en médicos y enfermeras—, así como elaborar **herramientas transversales**, como una **guía clínica/ruta asistencial**, que recojan las orientaciones diagnósticas en base a **síntomas guía** y definan los aspectos referentes a la coordinación asistencial entre los diferentes niveles asistenciales, tanto para el diagnóstico como en el seguimiento a largo plazo. Para su elaboración es imprescindible contar con la participación de **equipos multidisciplinarios** que incluyan profesionales de AP, Atención Especializada y unidades de referencia. Estas herramientas deberían estar orientadas a conseguir una atención integral y de calidad para los pacientes con EERR.

Algunos de los objetivos a alcanzar serían los siguientes:

- Conseguir que el acceso a unidades de referencia/experiencia se produzca en el menor tiempo posible.
- Introducir y facilitar el acceso a técnicas de diagnóstico avanzadas, incluidas las genéticas.
- Crear sistemas de coordinación entre profesionales que faciliten la comunicación, la toma de decisiones y la atención integrada.
- Impulsar Programas de Asistencia Integrada (PAI) multidisciplinar.
- Impulsar y promover la formación en EERR de los profesionales.
- Avanzar en la coordinación con instituciones sociales y servicios sociosanitarios.

Existe una experiencia amplia en Osakidetza, tanto en el desarrollo de **circuitos asistenciales** basados en síntomas guía, con el objetivo de facilitar la coordinación asistencial y acortar el tiempo diagnóstico (por ejemplo, los circuitos prioritarios del cáncer de mama o cáncer de colon), como en la implantación de **rutas asistenciales** o estrategias para grupos de



Foto: C.D.C.

pacientes bien identificados, que facilitan la coordinación asistencial entre AP y especialistas hospitalarios y definen las labores asistenciales de cada uno de los agentes implicados en el seguimiento de los pacientes. Por ejemplo, la ruta asistencial del Paciente Pluripatológico, en la que se identifican figuras de coordinación asistencial entre diferentes niveles,

tales como las enfermeras de enlace hospitalario o las enfermeras referentes, o el Plan Estratégico de Cuidados Paliativos de Euskadi, en el que se reconoce la importancia del Plan de Cuidados Integral. Esta experiencia previa puede ser muy útil a la hora de explorar cómo diseñar herramientas transversales para la atención de pacientes con EERR.

Impulsar la designación de los CSUR. Impulsar el papel más activo de los CSUR de Euskadi en las Redes Europeas de Referencia (ERN), promoviendo su participación en la próxima convocatoria. Informar y sensibilizar a los especialistas médicos sobre la red CSUR ^{XXX, XXXI, XXXII}

Es importante destacar que el manejo de patologías concretas, con muy baja prevalencia, hace muy recomendable la centralización/concentración de la asistencia y generación de centros de experiencia. Desde el año 2008, el Ministerio de Sanidad ha designado una serie de **Centros, Servicios o Unidades de Referencia del Sistema Nacional de**

Salud (CSUR), centros sanitarios que dedican su actividad a la **atención de determinadas patologías o grupos de patologías que cumplen una o varias de las características establecidas en el Real Decreto 1302/2006**. Se trata de patologías que, por su baja prevalencia, precisan de concentración de los casos para su adecuada atención.

Sería de gran utilidad elaborar un mapa de todas las unidades de experiencia existentes en Euskadi



Foto: Volodymyr Hryshchenko

Los CSUR designados del Sistema Nacional de Salud deben:

- Dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones, independientemente de su lugar de residencia.
- Proporcionar atención en equipo multidisciplinar: asistencia sanitaria, apoyo para confirmación diagnóstica, definir estrategias terapéuticas y de seguimiento y actuar de consultor para las unidades clínicas que atienden habitualmente a estos pacientes.
- Garantizar la continuidad en la atención entre etapas de la vida del paciente (niño-adulto) y entre niveles asistenciales.
- Evaluar los resultados.
- Dar formación a otros profesionales.

La derivación a un CSUR no implica que estos tengan que hacerse cargo de forma continua de la atención de los pacientes. El CSUR puede actuar como **apoyo para confirmación diagnóstica, definición de las estrategias terapéuticas y de seguimiento y como consultor para las unidades clínicas** que habitualmente atienden a estos pacientes. Las gestiones a realizar por las CCAA para la atención de los pacientes en CSUR ubicados en otra Comunidad Autónoma se efectuarán siempre a través del Sistema de Información del Fondo de Cohesión (SIFCO). Para que cualquier Servicio o Unidad pueda optar a la designación CSUR es preciso que cuente con

la autorización sanitaria de funcionamiento y el informe favorable de la Comunidad Autónoma donde está ubicado. Existen 296 CSUR designados en España, de los cuales doce se localizan en Euskadi. Cada uno de ellos, respectivamente, está centrado en el abordaje de la esclerosis múltiple, la descompresión orbitaria en oftalmología tiroidea, la reconstrucción de la superficie ocular compleja, las distrofias hereditarias de retina, el trasplante renal pediátrico, la epilepsia refractaria, la cirugía de los trastornos del movimiento, las enfermedades metabólicas congénitas, la cirugía reconstructiva uretral compleja, las enfermedades neuromusculares raras, la patología compleja hipotálamo-hipofisiaria y las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Las **Redes de Referencia Europeas (European Reference Networks, ERN)** son **redes virtuales** de prestadores de asistencia sanitaria de enfermedades minoritarias de la UE y países del espacio económico europeo. Se constituyeron en 2017 como herramienta de cooperación en enfermedades que precisan una concentración de recursos o conocimientos especializados, especialmente cuando se trata de enfermedades complejas o de baja prevalencia, en las que la colaboración internacional es imprescindible para desarrollar investigaciones clínicas cuyos resultados puedan ser generalizables. A diferencia de los CSUR, las ERN no se constituyeron para la derivación de pacientes de unos centros a otros, sino para **facilitar la comunicación entre los especialistas europeos que cuentan con la mayor experiencia en las patologías más raras o complejas**.

Para que un centro se integre en una ERN es preciso que obtenga previamente la designación como CSUR. Existen un total de 24 ERN; en España son 16 los CSUR que se integran en alguna de dichas redes. El Hospital Universitario Cruces está integrado en dos ERN relacionadas con las enfermedades raras: **ENDO-ERN (European Reference Network on endocrine conditions)** y **MetabERN (European Reference Network on hereditary metabolic disorders)**.

A pesar de su existencia desde 2008, **los CSUR y las condiciones de acceso a los mismos son poco conocidas, tanto por médicos como por pacientes y familias**. Pensamos que es preciso dar a conocer a los profesionales sanitarios que atienden pacientes con EERR la estructura, funcionamiento y el valor añadido que supone un centro CSUR en el manejo de las EERR. En primer lugar, hacer visibles las unidades con reconocimiento CSUR que existen en Euskadi y las herramientas de derivación dentro de Osakidetza. En segundo lugar, dar a conocer los mecanismos de derivación a CSUR de otras CCAA. En este sentido, tal y como se ha indicado anteriormente, una de las funciones de las unidades de referencia en EERR de Osakidetza es la agilización del acceso a unidades especializadas o de experiencia en patologías concretas.

Existen **unidades de experiencia reconocida** en Euskadi en distintas EERR, que no cuentan con el reconocimiento CSUR, como por ejemplo la unidad funcional del Síndrome de Prader-Willi del Hospital Universitario Cruces, o la unidad funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) del Hospital Universitario Basurto. El reconocimiento CSUR depende de las categorías definidas por el Ministerio de Sanidad (ciertas patologías simplemente no están reconocidas en ningún CSUR), conlleva un trámite largo y complejo que, en muchos casos, exige el cumplimiento de una gran actividad asistencial o la disponibilidad de equipos o recursos asistenciales que no todos los centros disponen, aunque se trate de centros o unidades con una organización multidisciplinar y una trayectoria reconocida en el manejo de EERR.

En este contexto, sería de gran utilidad elaborar un **mapa de todas las unidades de experiencia** existentes en Euskadi de cara a identificar unidades referentes en Osakidetza que permitan la concentración no-CSUR de ciertas patologías de baja prevalencia. Se podrían utilizar los datos del registro de Euskadi de EERR para localizar grupos de patologías con mayor actividad. Sería también preciso definir y difundir los mecanismos para la derivación de pacientes a dichas unidades.

Garantizar un abordaje multidisciplinar sociosanitario ^{III, XXXIII, XXXIV, XXXV}

Se han realizado múltiples análisis en torno a las dificultades a las que se enfrentan los pacientes con EERR y sus familias. Estudios como el llevado a cabo por EURORDIS-Rare Diseases Europe, entre los años 2003-2008, o el "Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España" (Estudio ENSERio), realizado en 2016-2017, muestran dificultades relacionadas con el retraso en el diagnóstico, la dificultad en el acceso a tratamientos o la falta de conocimiento por los profesionales suponen un importante impacto negativo para las personas afectadas por EERR. Más recientemente, los resultados de un estudio publicado en 2022 y llevado a cabo en la Comunidad Valenciana muestran que:

- En más de 50% de los casos, los pacientes con EERR presentan dificultades para desempeñar sus actividades diarias.
- El 50% padece alteraciones en el estado de ánimo relacionadas con su enfermedad.
- Algo más del 40% presenta dificultades para rela-

cionarse, también en el ámbito laboral.

- Cerca del 30% no siente tener ningún tipo de ayuda social y se perciben en situación de exclusión. Las EERR son enfermedades crónicas, con frecuencia degenerativas y debilitantes, en muchos casos sin tratamiento etiológico, que precisan requerimientos muy importantes para el control sintomático y para retrasar en la medida de lo posible el deterioro funcional causado por la enfermedad. La repercusión que todo ello causa en afectados y familiares puede llegar a ser devastadora. Entre las **necesidades no cubiertas que los pacientes reclaman** destacan las dificultades para el acceso a diferentes tratamientos: el 17% de los pacientes refiere dificultades para el acceso a medicamentos, mientras que hasta un 25% refieren dificultades para el acceso a terapias coadyuvantes; el 20%, a terapias rehabilitadoras/fisioterapia y a psicoterapia; y, un 17%, dificultades para el acceso a las terapias ortopédicas.

Todas estas circunstancias **reducen seriamente su calidad de vida y dificultan su adaptación al medio**



Foto: Louis Reed

laboral, al medio escolar o al hogar. La ausencia de ayuda en el domicilio es un problema grave para más del 10% de los afectados. En 2017, las investigaciones realizadas por EURORDIS encontraron que el 73% de los encuestados **se enfrentan a altos costes económicos provocados por la enfermedad** y que en casi el 50% de los casos son **incapaces de mantener su autonomía porque algunas terapias no están cubiertas por el sistema público de salud** (como los cuidados dentales, las gafas, lentillas y ayudas visuales o los costes de los cuidadores) y otras son insuficientes (la rehabilitación/fisioterapia o la atención psicológica/psicoterapia).

Un problema añadido es que, para acceder a algunas de estas ayudas, es necesaria la valoración de discapacidad. Más del 80% de los afectados tiene algún tipo de discapacidad y un porcentaje similar ha conseguido el reconocimiento oficial de esta condición, aunque una de cada tres de estas personas tuvo que esperar más de un año para recibir las ayudas derivadas del reconocimiento de la discapacidad y un porcentaje similar indica que no está conforme con la valoración del grado de discapacidad reconocido por los servicios públicos.

Todos estos datos nos muestran un **escenario complejo de necesidades no cubiertas por los sistemas públicos de salud en el ámbito sociosanitario**, que repercuten negativamente en los pacientes con EERR, en sus familias y en sus cuidadores. Los planes de

mejora para la asistencia sanitaria y sociosanitaria de las EERR dirigidos a reducir estas dificultades deberían incluir la asistencia por equipos multidisciplinares, que incorporen profesionales como psicólogos, rehabilitadores/fisioterapeutas o asistentes sociales. La participación de agentes sociales y organismos públicos que no dependen de los servicios de salud (como los de políticas sociales o educación) facilitaría la implantación de medidas no sanitarias que pueden repercutir positivamente en la calidad de vida de los pacientes con EERR (como, por ejemplo, la agilización del proceso de reconocimiento de discapacidad o impulsar un mayor entendimiento sobre las peculiaridades de las EERR en el ámbito laboral o educacional).

Cabe mencionar que, en la **infancia y adolescencia**, deben tenerse en cuenta las necesidades educativas específicas de cada menor para conseguir la máxima inclusión social en el ámbito escolar y el mejor desarrollo personal y aprendizaje en cada etapa. El Departamento de Educación tiene establecidos diversos equipos de apoyo en los centros escolares, como los Berritzegunes o asesores de las necesidades educativas especiales. También, en Euskadi se han desarrollado iniciativas importantes como el Proceso de Atención Integrada a Niños y niñas con Necesidades Especiales (PAINNE), los equipos de Valoración en Atención Temprana (EVAT), algunos proyectos universitarios de innovación escolar desde la perspectiva de las personas con enfermedades raras, el Foro Sociosanitario y educativo sobre enfermedades raras en colaboración con la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y otras acciones conjuntas con los Servicios de Infancia, Ararteko y Servicios Sociales.

Por su parte, la **Estrategia de Atención Sociosanitaria de Euskadi 2021-2024** (EASSE 2021-2024) marca las directrices generales en el ámbito sociosanitario a desarrollar en la CAPV. Esta estrategia reconoce que la **atención a la dependencia, la discapacidad y las enfermedades graves o degenerativas** a lo largo de la vida “constituye uno de los mayores desafíos de cara a construir y consolidar un ecosistema de cuidados de larga duración sostenible desde todos los puntos de vista”. Por otro lado, también se refiere a la necesidad de “**generar redes o ecosistemas de cuidados que respondan a los principios de universalidad y responsabilidad pública**, reconocidos por las normas que regulan los sistemas públicos vinculados a los cuidados sociales, sanitarios y educativos, o de otro modo, a los Servicios Sociales de Interés General, que articulen la **cooperación de los cuatro sectores (familias/comunidades, tercer sector social y sanitario, empresas, sector público)** en la satisfacción de las necesidades sociosanitarias, más allá de las prestaciones y servicios incluidos en los catálogos de responsabilidad pública, así como en la provisión de dichas prestaciones y servicios

de acuerdo con la normativa específica de cada ámbito (salud, servicios sociales, educación).

El objetivo último es “lograr un **marco integral de cuidados** que garantice la calidad de estos incorporando un abordaje preventivo e incentivando el vínculo de la persona cuidada con su entorno de vida, condición necesaria para su bienestar. Se trata de salvaguardar que **las personas sean el centro de todas las intervenciones y decisiones referidas a sus cuidados**, garantizando su bienestar desde el respeto a sus voluntades, valores y, en definitiva, a su proyecto vital. Este cambio de paradigma señala también la necesidad de incorporar la atención a la persona cuidadora (mayoritariamente mujeres) y la perspectiva de género en el diseño del modelo de cuidados de larga duración”.

Estos principios generales recogidos en la EEA-SE 2021-2024 son perfectamente aplicables a las necesidades sociosanitarias de los pacientes con EERR. En el capítulo 5 (“Áreas de actuación y proyectos”), apartado 5.4 (“Atención Sociosanitaria”), la EEASE 2021-2024 identifica a las personas con EERR como uno de los colectivos diana de atención sociosanitaria y propone **“la actuación y el desarrollo de acciones específicas alineadas con diferentes estrategias sectoriales que buscan una mejora de la salud y el bienestar de los respectivos colectivos**

diana sociosanitarios”. Se pone, nuevamente, de manifiesto la necesidad de elaborar una estrategia específica para las EERR en Euskadi, estrategia que en los aspectos referentes a la atención sociosanitaria tiene que entroncarse con la EAASE 2021-2024, desarrollando acciones específicas orientadas a mejorar las debilidades estructurales en la atención sociosanitaria a los pacientes con EERR, atendiendo a sus características particulares en todos los ámbitos (sanitario, social, laboral y educativo).

Por último, la EEASE 2021-2024 propone la cooperación de los cuatro sectores (familias/comunidades, tercer sector social y sanitario, empresas, sector público) en el desarrollo de las estrategias sociosanitarias. Es imprescindible la **participación de las asociaciones de pacientes en los órganos asesores y foros multidisciplinares en el ámbito sociosanitario**. Por todo, y como ya se ha señalado anteriormente, es muy necesaria la reactivación del Consejo Asesor de Enfermedades Raras, en el que están representadas asociaciones de pacientes y miembros del Consejo Vasco de Atención Sociosanitaria. En segundo lugar, es importante que se garantice la incorporación de las asociaciones de pacientes a los equipos multidisciplinares que específicamente se formen para la elaboración, despliegue y evaluación de los aspectos sociosanitarios de la estrategia para las EERR de Euskadi.



En la infancia y adolescencia, deben tenerse en cuenta las necesidades educativas específicas de cada menor

Foto: unsplash.com



Foto: unsplash.com

Impulsar vías de coordinación entre la comunidad profesional y el tejido asociativo. Desarrollar campañas informativas para concienciar a la ciudadanía a través del conocimiento general de este tipo de enfermedades ^{XXXVI, XXXVII}

En Euskadi, al igual que en el resto del Estado y otros de países europeos, se ha desarrollado un amplio movimiento asociativo en el ámbito de las EERR; según datos del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (integrado en el Instituto de Salud Carlos III) existen en España unas 1.500 asociaciones de pacientes. La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) se creó en el año 2000; a nivel europeo, la Organización Europea de Enfermedades Raras (European Organization for Rare Diseases – EURORDIS) se fundó en 1997. Las asociaciones de pacientes y las organizaciones o federaciones que las integran han venido llevando a cabo, desde hace años, un importante número de acciones orientadas a la mejora de la asistencia y la investigación en EERR, en coordinación con los profesionales sanitarios. Asimismo, forman una red que ha promovido la divulgación a la población de información sobre las EERR.

Es muy importante impulsar esta doble vertiente de coordinación con la comunidad profesional y divulgación a la población, en la que las asociaciones de pacientes actúan como puente entre el ámbito sanitario y la sociedad.

La estrategia para las EERR de Euskadi debería incluir el desarrollo de campañas informativas dirigidas a los profesionales **sanitarios, agentes sociales y a la población general**, campañas en las que la participación de las asociaciones de pacientes podría ser muy relevante, con el objetivo de facilitar la mejora del conocimiento general de las EERR y, específicamente, de las particularidades sanitarias, laborales o educativas que afectan a estos pacientes y cuyo mejor conocimiento, sin duda, puede ayudar a una mejoría en la integración social, laboral y escolar.

ELIMINAR OBSTÁCULOS EN LOS PROCESOS DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES RARAS

Promover procesos diferenciados, e incluir criterios e indicadores específicos de calidad ^{XXXVIII, XXXIX}

El acceso a los medicamentos en enfermedades raras se basa en el procedimiento general de acceso a medicamentos establecido en el sistema nacional de salud (SNS) y el marco regulatorio a nivel del territorio nacional en España y Europa. Este procedimiento consta de varias fases y va desde la evidencia científica al acceso al fármaco. Concretamente, sus fases son:

1. Evaluación y Autorización de comercialización por la Comisión Europea (EMA). El fármaco tiene evidencia científica favorable en la indicación evaluada por la EMA. Balance beneficio /riesgo positivo y en esta fase no se cuestiona la magnitud del beneficio ni se compara con otras alternativas.

2. Autorización de comercialización por la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS).

3. Elaboración del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT).

4. Financiación y fijación de precios en la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCyF); y Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios (CIPM).

5. Entrada en Nomenclator de facturación de medicamentos de uso humano. Inclusión en la Prestación farmacéutica del SNS.

A estas fases hay que sumar una adicional, en el caso de Euskadi —se siguen las directrices y procedimientos establecidos por la Dirección de Asistencia Sanitaria y la Comisión Corporativa de Farmacia (CCF) de Osakidetza—, en la que se establece el posicionamiento terapéutico (PT) y condiciones de uso del medicamento en los hospitales de Osakidetza, así como la valoración de solicitudes individualizadas. El período de tiempo de esta fase puede suponer una demora en el acceso al medicamento, que puede variar desde unas semanas hasta varios meses.

En este sentido, la existencia del Subcomité de Medicamentos Huérfanos de la CCF, en el marco del Comité de enfermedades raras de Euskadi, aporta calidad y

agilidad en el proceso de evaluación y reduce los tiempos de acceso al medicamento.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que existen unos criterios de financiación recogidos en la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios:

-Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías en las que resulten indicados los medicamentos.

-Necesidades específicas de ciertos colectivos.

-Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste–efectividad.

-Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS.

-Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.

-Grado de innovación del medicamento.

Que exista evidencia científica para una indicación en un determinado fármaco no significa que esté financiado



Foto: N.C.I.

Solo se financian medicamentos en indicaciones que realmente suponen aportaciones significativas. Cada indicación de un fármaco debe pasar por el proceso de fijación de precios. Una nueva indicación puede incrementar el número de pacientes candidatos e implicar una reducción en el precio del medicamento.

En relación con la normativa sobre la financiación y fijación de precios de medicamentos en España, se habla de la brecha existente entre la disponibilidad de la evidencia científica y el acceso al fármaco mediado por el marco regulatorio. Que exista evidencia científica para una indicación en un determinado fármaco no significa que esté financiado, ni que entre dentro de la prestación farmacéutica del SNS. Algunos expertos sostienen que existe un dilema regulatorio.

Las responsabilidades a nivel de Comunidad Autónoma, en cuanto al acceso a los fármacos para enfermedades raras, deben armonizarse a través de comités corporativos multidisciplinares de farmacia:

- Realizar el posicionamiento terapéutico basado en la mejor evidencia científica disponible, en los ensayos clínicos pivotaes, el IPT, guías de práctica clínica u otras fuentes secundarias, y posicionarlo frente a otras alternativas disponibles, en el caso de que existan.

Tener en cuenta eficacia, seguridad y coste. Además, beneficio clínico esperado y evaluación económica, teniendo en cuenta el coste-efectividad, coste-oportunidad y coste-utilidad.

- Protocolizar el uso del fármaco dentro de una patología concreta.
- Elaborar guías de práctica clínica basadas en medicina basada en la evidencia.
- Analizar y definir si existen alternativas terapéuticas disponibles en cuanto a eficacia y seguridad, así como establecer criterios de priorización basados en la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario, criterios de conveniencia, preferencias de los pacientes u otros.
- Establecer criterios de uso de los fármacos que deben ser vinculantes para todas las organizaciones sanitarias de los hospitales de la CCAA con implicación de las direcciones asistenciales y profesionales implicados, con la finalidad de garantizar el cumplimiento de los posicionamientos terapéuticos, la equidad en el acceso y la homogenización en la asistencia a los pacientes.
- Garantizar la medición de datos y evaluación / análisis de resultados de efectividad y seguridad

en vida real como base para la toma de decisiones clínicas, para conseguir los mejores resultados en salud para el paciente y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario. Deseable evaluación de forma continuada y establecer comparación de resultados con otros centros.

La creación de una matriz de tiempos, estableciendo plazos máximos de cada fase del proceso de acceso, sería útil para identificar la responsabilidad en la

demora de cumplimiento de los mismos, tanto por parte de la Administración a nivel europeo o nacional, así como de la industria farmacéutica y las Comunidades Autónomas.

A veces, el medicamento está disponible en otros países y no en España. Cabe destacar que es el laboratorio el que debe solicitar a la AEMPS la comercialización en un determinado país, en este caso en España. En este contexto, resultaría crucial que



Foto: N.C.I.

El acceso a los fármacos para EERR debe armonizarse a través de comités corporativos multidisciplinares de farmacia

se acortasen los tiempos para llegar a los acuerdos de precio y reembolso, agilizando las negociaciones entre el laboratorio proveedor y la Administración.

A nivel de Comunidad Autónoma, también podrían mejorarse los tiempos de elaboración y difusión de los posicionamientos terapéuticos desde la respectiva Dirección de Asistencia Sanitaria, o Comisión Corporativa de Farmacia, así como facilitar y agilizar los trámites administrativos de las solicitudes desde los centros.

La creación de una entidad centralizada en el Ministerio con presupuesto propio y un comité asesor que impulse las decisiones de autorización de medicamentos en pacientes con EERR o ultra raras a nivel nacional, similar al modelo para las CAR-T, podría agilizar el acceso a los medicamentos huérfanos para EERR. En Euskadi existe un Comité específico multidisciplinar, aunque se precisa potenciar y facilitar más recursos para desarrollar su actividad.

También a nivel autonómico sería deseable la **existencia de un presupuesto independiente para el abordaje de enfermedades raras y ultra raras**, diferenciando el gasto farmacéutico, para evitar la

repercusión del impacto económico y desvío presupuestario en cada organización sanitaria, derivado de la asistencia a pacientes en tratamiento con medicamentos huérfanos de alto impacto económico para enfermedades raras.

En este mismo ámbito, podría también impulsarse la evaluación de solicitudes, elaboración de guías de tratamiento y seguimiento de resultados en salud, a través de una comisión específica de EERR y medicamentos huérfanos, con el propósito de mejorar y/o acortar los tiempos de acceso, tanto en diagnóstico como en el tratamiento. Asimismo, sería de gran ayuda poder establecer un procedimiento específico de acceso temprano para aquellas terapias con potencial más innovador y para enfermedades con necesidades no cubiertas.

El establecimiento de indicadores de calidad del proceso sería necesario y útil para mejorar la calidad del mismo. Algunos ejemplos podrían ser: tiempo de acceso real al tratamiento por parte del paciente desde la solicitud del clínico; tiempo estimado según medicamento y procedimiento; o el conocimiento de las causas de demora para mejorar en el proceso y en el acceso a nivel autonómico.

Garantizar un acceso temprano, equitativo y continuo a los tratamientos ^{XL, XLI}

Existen razones que pueden explicar las dificultades de los pacientes para el acceso temprano y equitativo a los tratamientos en las diversas Comunidades Autónomas.



Foto: Alexander Grey

Estas se basan en la inequidad existente, en la actualidad, en el territorio nacional en torno al abordaje de las enfermedades raras. Por una parte, el acceso al especialista y a los centros de expertos requiere el desplazamiento a los centros de referencia CSUR para poder obtener el diagnóstico y seguimiento adecuado.

Por ello, resulta prioritario desarrollar un modelo CSUR facilitador y ágil en los trámites administrativos, al tiempo que favorecer la movilidad entre CC.AA. a aquellas donde esté el centro de referencia CSUR, y optimizar la coordinación entre los profesionales de todos los niveles sanitarios y territorios, fomentando y promoviendo el trabajo en red.

Además, las enfermedades raras no solo afectan a los pacientes que las sufren, sino que también tienen un impacto psico-social y económico considerable sobre sus familiares y/o cuidadores. Según el *Estudio ENSERio*, cada familia con un paciente que padece una de estas patologías gasta, de media, un 20% de sus ingresos anuales en cubrir las necesidades derivadas de la enfermedad de esta persona.

Según datos, dos de cada tres pacientes no tienen acceso a un tratamiento efectivo para su patología, bien porque no existe, bien porque no esté autorizado o porque no esté incluido en la prestación farmacéutica. Y, en otras ocasiones, el tratamiento existe, pero el SNS no lo considera un medicamento. Esto ocurre, por ejemplo, con ciertos productos de apoyo, productos cosméticos, gotas o suplementos alimenticios. Son productos necesarios para algunas patologías, pero el sistema no contempla la financiación y los pacientes deben cubrir íntegramente su coste durante muchos años, siendo un ejemplo de inequidad.

Adicionalmente, resultaría de gran interés que pudiera establecerse un marco legal y regulatorio en cada Comunidad Autónoma —a nivel de comisiones corporativas multidisciplinares de Farmacia y Dirección de Asistencia Sanitaria en coordinación con Dirección de Farmacia—, en el que, teniendo en cuenta el cumplimiento del marco regulador establecido en el Estado Español y la legislación vigente, se garantice el acceso temprano, equitativo y continuo a los tratamientos.

Agilizar los procesos de decisión de financiación y recortar los trámites administrativos XLII, XLIII, XLIV

Para mejorar el acceso a los fármacos es necesario agilizar las fases del proceso de evaluación y financiación de medicamentos para enfermedades raras. En España, la existencia de 17 Comunidades Autónomas, con 17 sistemas de salud, con modelos de gestión relativamente diferentes entre ellos, agudiza los problemas de autorización y financiación que ocurren con los medicamentos.

Una medida fundamental para corregir este problema requiere de la unificación de los criterios que rigen esos procesos. De hecho, toda la normativa va dirigida a reforzar la cohesión interterritorial y obliga, por ello, a impedir diferencias en el acceso. Para ello, sería preciso aplicar un circuito diferenciado de financiación, desde el ámbito nacional, que garantice agilidad en los procesos de decisión de financiación.

El Ministerio de Sanidad ha creado una red de evaluación —REvalMED— que establece 7 nodos y uno de ellos es específico de EERR. Este nodo está constituido por expertos gestores y clínicos que colaboran en la revisión del IPT, en aspectos de evaluación terapéutica y fármaco-económica. Es de esperar que la constitución de un nodo específico para terapias dirigidas a EERR, con la incorporación de expertos de las CCAA en esta materia, tenga en cuenta las particularidades de evaluación de medicamentos en este campo.

La incorporación de criterios que reflejen también aspectos sociales, costes directos —sanitarios y no sanitarios—, costes indirectos, impacto sobre los pacientes, y familiares/cuidadores, calidad de vida y pérdida de productividad, podría contribuir a modular el resultado del análisis coste-efectividad del medicamento con el consiguiente valor para el paciente y la sociedad.

Es preciso mencionar la pertinencia de impulsar y colaborar a nivel autonómico para que se cumplan los tiempos establecidos desde la autorización de la AEMPS hasta la aprobación de la financiación pública; o las reevaluaciones de las Comunidades Autónomas que, en algunos casos, pueden suponer un retraso o la imposibilidad del acceso de los pacientes al tratamiento.

Otras barreras en estos procesos son la dificultad para evaluar la efectividad de los tratamientos de las enfermedades raras, así como la necesidad de hacer evaluaciones periódicas de la eficacia y coste-efectividad de los medicamentos.

En cuanto a agilizar las decisiones de financiación en la CIPM influyen varios factores:

- Solicitud por parte del laboratorio a la AEMPS, aportando el dossier de valor del medicamento. Este pro-

ceso habitualmente dura 3-4 meses, pero, a veces, se dan situaciones en las que el fármaco tiene autorizada la indicación en ficha técnica por parte de la EMA, pero el laboratorio no continúa el proceso, solicitando a la AEMPS la comercialización del fármaco en España y financiación. Por lo tanto, no se comercializa en España y no es posible el acceso al fármaco.

- Debate en la CIMP para entrar en el proceso de financiación, para lo que se exige al laboratorio la presentación del dossier de valor fármaco. A veces, se necesita aportar más datos. Este proceso puede demorarse de 1 a 1,5 meses.

-Evaluación por la CIMP. Se tarda una media de 9 meses aproximadamente. Es un proceso con una fase de negociación económica con el laboratorio, con una media de 3-5 ofertas presentadas hasta que se aprueba una y se llega al acuerdo.

Las actas de la CIMP son públicas. En ellas constan las condiciones de financiación y los motivos en caso de no financiación. Por su parte, para consultar el estado de financiación de los medicamentos en el SNS, el Ministerio dispone de la herramienta Bifimed, buscador de la situación de financiación de los medicamentos, e informa de las indicaciones financiadas.

A veces, solo algunas de las indicaciones en ficha técnica están financiadas, y puede haber restricciones en la financiación respecto a lo indicado en ficha técnica a una población más restrictiva, etc.

Para mejorar el acceso a los fármacos es necesario agilizar las fases del proceso de evaluación y financiación

Adecuar los criterios de evaluación de los tratamientos para Enfermedades Raras ^{XLV}

En el ámbito de EERR nos encontramos con un escenario de patologías crónicas de carácter progresivo y discapacitantes en muchas de ellas, lo que hace que tengan un importante impacto social, sanitario y económico, así como dificultades en el proceso de evaluación para la inclusión de medicamentos. Además, existe incertidumbre en los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos (si realmente aportan mejoras significativas frente a lo utilizado previamente o no), e incertidumbre económica, ya que son medicamentos de elevado coste.

En relación a los ensayos clínicos de fármacos para EERR, uno de los problemas más obvios es el reclutamiento de pacientes adecuados y en número suficiente, por lo que, a menudo, se requiere colaboración multicéntrica y multinacional. Generalmente, el número de ensayos clínicos que se ponen en marcha es reducido.

La aprobación de un fármaco, esencialmente, se basa en un ensayo en fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado, considerado como el estándar de referencia. Sin embargo, puede ser particularmente difícil utilizar este tipo de ensayos para medicamentos huérfanos para enfermedades raras. Además, en lo que respecta al tipo de variables utilizadas para valorar la eficacia, a veces, son variables subrogadas que difícilmente pueden correlacionarse con resultados clínicos. Esto hace que se busquen otros parámetros o alternativas para la evaluación de la inclusión de estos medicamentos para EERR en la práctica asistencial.

Algunos autores consideran que una innovación en salud debe aportar valor en términos de esperanza y calidad de vida para los pacientes cuando se compara con las opciones preexistentes y esto es relevante especialmente en el ámbito de las EERR.

La evaluación de medicamentos en EERR basada en los criterios de eficacia, seguridad y coste parece tener limitaciones en el caso de estas enfermedades, unidas a la incertidumbre en eficacia derivada de los resultados en los ensayos clínicos.

Recientemente, el Análisis de Decisión Multicriterio (MCDA) se ha presentado como una herramienta metodológica útil aplicada en el ámbito de la salud, con objeto de priorizar intervenciones en función del valor que aportan y, concretamente, se está utilizando en el área de evaluación de medicamentos huérfanos en EERR.

El MCDA incorpora una serie de criterios que influyen para la determinación del valor de un medicamento y permiten desarrollar el proceso de toma de decisiones con una perspectiva más holística e integral. Se evalúa desde un punto de vista diferente a los tradicionales de evaluación de eficacia, seguridad y coste.

Estos criterios son: gravedad de la enfermedad, tamaño de la población afectada, necesidades no cubiertas, efectividad comparada, seguridad, tolerabilidad comparada, resultados reportados por los pacientes, beneficio preventivo, beneficio terapéutico, coste comparado, otros costes sanitarios, costes no sanitarios, calidad de la evidencia, consenso de expertos y guías de práctica clínica. Existe una ponderación para cada uno de ellos y se basa en metodología replicable y transparente.

Esta metodología aplicada para evaluación de medicamentos huérfanos en enfermedades raras va adquiriendo cada vez más importancia y apareciendo bastantes publicaciones y podría ser una herramienta que complementa a las ya existentes como el IPT, para ayudar a la decisión de financiación.

Una innovación en salud debe aportar valor en términos de esperanza y calidad de vida para los pacientes

Establecer mecanismos de control para la aprobación de medicamentos de alto impacto

En el campo de las terapias para EERR, en el que el nivel de incertidumbre en cuanto a eficacia es elevado y también a nivel económico, es especialmente necesario reevaluar de forma continuada las solicitudes aprobadas para medicamentos de alto impacto.



Sería muy importante poder incorporar biomarcadores para el seguimiento farmacoterapéutico

Foto: N.C.I.

Debe establecerse un sistema de recogida de datos en práctica clínica real e integrado en la historia clínica y análisis de resultados, para conocer la efectividad y seguridad de estas terapias. Debe diseñarse el tipo de información a recoger en función del tipo de incertidumbre existente —clínica y/o económica—, así como del modelo de financiación basado en resultados o en otros acuerdos de riesgo compartido.

Establecer criterios definidos para la aceptación e interrupción/suspensión del tratamiento y promover la adecuada recogida de información sobre efectividad, seguridad, beneficio para el paciente y costes directos e indirectos e impacto presupuestario.

También es importante establecer como se recogen los datos y determinar cuál va a ser el uso de

los mismos para la toma de decisiones, así como garantizar la aportación de datos de salud por parte de los pacientes y de su experiencia con el sistema sanitario (PROMs y PREMs).

Por otro lado, es fundamental que se pueda valorar la necesidad de incorporar en los sistemas sanitarios profesionales con perfil de análisis de datos, al mismo tiempo que se garantice integración e interoperabilidad de la información en el sistema sanitario.

Por último, sería muy importante poder incorporar biomarcadores para el seguimiento farmacoterapéutico, alineado con la incorporación de la genómica en la cartera de servicios del SNS y apoyarnos en las nuevas tecnologías de Inteligencia artificial.

Registro de Enfermedades Raras y su coordinación con otros registros XLVI, XLVII, XLVIII

Una parte fundamental a la hora de elaborar modelos de financiación que tengan que estar respaldados por evidencia en la práctica clínica real es la elaboración de registros que recojan las principales medidas de eficacia y seguridad y permitan dar seguimiento a los resultados.

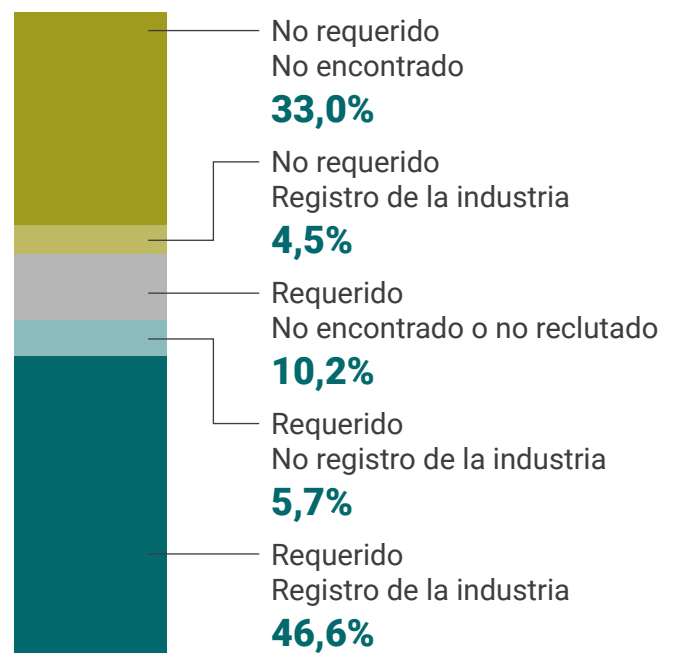
En particular, para algunos de los esquemas de financiación se hace mandatorio llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los resultados en salud y calidad de vida obtenidos por los pacientes en vida real.

Asimismo, los datos de registros de enfermedades pueden desempeñar un papel fundamental en la mejora de la atención de los pacientes con estas patologías, ayudando a describir la historia natural de la enfermedad e identificando criterios de valoración clínicos adecuados para los ensayos clínicos.

Debido a que los ensayos clínicos para EERR pueden tener poca robustez en sus resultados y ser de corta duración, se hace necesario disponer de datos a largo plazo, para determinar el lugar óptimo que ocupan estas terapias dentro de cada patología. Sin embargo, el desarrollo de registros para la recopilación de datos sobre el mundo real, a menudo, adolece de limitaciones, como el tipo de requisitos impuestos, la falta de incorporación de pacientes y otros agentes en su diseño, la falta de información sobre su utilidad real o la existencia de conflictos de intereses en su generación y abordaje.

Según una revisión de la literatura, 41 de los 55 registros (74,5%) en el proceso de aprobación de MMHH no oncológicos han sido iniciados o financiados por la industria. En solo cinco casos se establecieron registros de carácter no industrial para la aprobación regulatoria de la EMA (fibrosis quística para dos medicamentos, atrofia muscular espinal, síndrome de Cushing y hemofilia B).

Registros europeos sobre MMHH no oncológicos



Una parte fundamental a la hora de elaborar modelos de financiación es la elaboración de registros que recojan las principales medidas de eficacia y seguridad y permitan dar seguimiento a los resultados

La Estrategia Farmacéutica Europea

La Comisión Europea adoptó la Estrategia Farmacéutica Europea el 25 de noviembre de 2020, con el fin de asegurar a los pacientes el acceso a medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad, fomentando al mismo tiempo la competitividad global del sector, como pilar de la economía europea. La Estrategia propone 4 objetivos:

- 01 Garantizar el acceso a medicamentos asequibles y abordar las necesidades médicas no cubiertas (en resistencia a antimicrobianos, cáncer y EERR).
- 02 Apoyar la competitividad, la innovación y la sostenibilidad de la industria farmacéutica de la UE y el desarrollo de medicamentos de alta calidad, seguros, eficaces y más ecológicos.
- 03 Mejorar los mecanismos de preparación y respuesta ante crisis y abordar la seguridad del suministro.
- 04 Garantizar una fuerte voz de la UE en el mundo, promoviendo un alto nivel de calidad, eficacia y normas de seguridad.

El plan incluye varias acciones prioritarias, tanto legislativas como no legislativas, que se centrarán en los productos farmacéuticos. Las medidas incluidas también están ligadas a otros proyectos de la Comisión como el *Green Deal*, la *Estrategia Industrial* o el *Plan de acción sobre Propiedad Intelectual*. La estrategia aboga por la necesidad de romper silos, para que las distintas autoridades públicas responsables de la autorización, evaluación, provisión y financiación trabajen juntas.

Además, apuesta por aprovechar al máximo el potencial de las nuevas tecnologías y la digitalización, para lo que es clave un acceso seguro y eficiente a los datos sanitarios. Especifica que la industria y los reguladores requieren acceso a los datos a través de una sólida infraestructura europea de datos: un sis-

tema interconectado que dé acceso a datos de salud comparables e interoperables de toda la UE, como un multiplicador real en términos de investigación, regulación y generación de evidencia. Para ello, la Comisión propondrá un **espacio europeo de datos sanitarios** y establecerá una infraestructura de acceso a los datos interoperable, que mejorará el intercambio, el acceso y el análisis transfronterizo de datos sanitarios en la UE.

Por otro lado, la plena implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos pondrá en marcha un sistema armonizado, altamente coordinado, robusto y ágil para la evaluación y supervisión de ensayos clínicos en la UE. Se mejorará la **transparencia de la información**, para permitir el escrutinio público, y se abordarán nuevos desarrollos, como ensayos adaptativos y complejos, y enfoques virtuales.

A diciembre de 2022, el Registro Vasco de Enfermedades Raras ha consignado un total de 9.127 casos -comprenden solo a aquellas personas con domicilio en Euskadi-, que corresponden a 957 patologías diferentes y suponen una tasa de registros de 42 casos por 10.000 habitantes.

Incentivar la investigación sobre las Enfermedades Raras enfocada al diagnóstico y al desarrollo de nuevos tratamientos

XLIX, L, LI, L, II, LIII, LIV, LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII

La investigación en terapias dirigidas a EERR, al igual que para el resto de medicamentos, puede producirse a través de dos vías: el desarrollo primario de nuevas entidades moleculares, o la reutilización de un medicamento existente para alguna enfermedad rara u otra enfermedad. El desarrollo de una nueva entidad molecular empieza, en general, con la identificación de la patología de las EERR, y termina con ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de dichos fármacos.

La rareza y gravedad de las EERR plantean **diversas dificultades en el proceso de investigación, en comparación con los ensayos de enfermedades más comunes**, como son el diseño del ensayo clínico, el tamaño muestral, la heterogeneidad de las enfermedades, la posibilidad de aleatorización y de utilización de la metodología doble ciego, la presencia de comparadores, la forma de medir los resultados, la duración media de los estudios, las reacciones adversas observadas y la ausencia de conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad.

Una de las alternativas utilizadas como solución intermedia para la problemática relacionada con el tamaño muestral en los estudios dirigidos a tratamientos para EERR es la utilización de variables subrogadas. La EMA acepta esta opción, siempre que su uso esté justificado y que se pueda demostrar la relación clara de estas variables con la eficacia clínica, permitiendo la valoración de sus riesgos y beneficios.

A estos desafíos, se une la cuestión de la dispersión geográfica, que en general requiere una colaboración en red y estudios multicéntricos e internacionales, lo que introduce desafíos regulatorios y de financiación a la investigación en EERR.

Asimismo, otro reto importante es la identificación de las EERR en los sistemas de información, debido a que se utilizan métodos no específicos o no orientados al correcto reconocimiento de estas patologías. Además, la posibilidad de acceso a datos y muestras biológicas armonizadas representa un gran desafío en la realización de estudios para el desarrollo de terapias dirigidas a EERR.

En este sentido, los sistemas de información, registros y biobancos son plataformas esenciales de apoyo a estas actividades. Tres ejemplos a

destacar en España son el Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español (SIERE), el Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER) y el Registro Nacional de Enfermedades Raras (ReeR), desarrollados y mantenidos por el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), que forma parte de la estructura del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Diversas cuestiones metodológicas dificultan la obtención de datos sobre los ensayos globales actualmente en curso. Sin embargo, los datos del Mapa de Recursos para Enfermedades Raras (MAPER) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) aportan detalles relevantes para el análisis de las investigaciones en curso* en España.

Según MAPER, actualmente hay 673 ensayos clínicos para 276 EERR en curso en nuestro país, de los cuales un 42% están en fase I y II, 55% en fase III y 3% en fase IV. Las 50 enfermedades más investigadas representan más de la mitad de los ensayos (54%) y están destinadas al desarrollo de tratamientos contra el cáncer (193 ensayos, 52%), enfermedades hematológicas (49,13%), neurológicas (47,13%), genéticas (21,6%), respiratorias (19,5%), endocrinas (14,4%) y otras (26,7%). El 50% de los ensayos están ubicados en Cataluña (26%) y Madrid (23%), seguidos de Valencia (14%) y Andalucía (7%). En Euskadi hay 40 ensayos clínicos en marcha, lo que representa el 5,95%.

La investigación en EERR ya existía mucho antes de que la Comisión Europea aprobara su denominación oficial en 1999. Hasta entonces, no había estrategias de financiación, y la mayoría de los proyectos eran esfuerzos aislados que luego fueron organizándose, primero a nivel nacional, después europeo y finalmente internacional.

* La base de datos de la OMS, International Clinical Trials Registry Platform (<https://apps.who.int/trialsearch/>) está temporalmente no disponible para la descarga de datos, debido a un colapso causado por el aumento de su utilización para consultas sobre el Covid-19. En la base de datos de ClinicalTrials.gov, la obtención de detalles relacionados con los ensayos en curso supondría la elaboración de un análisis de casi 2.000 bases de datos diferentes, ya que están categorizadas y estructuradas por enfermedad.



Foto: TheLore

Entre 2007 y 2019, más de 200 proyectos europeos de investigación e innovación para EERR recibieron un total de 1.400 millones de euros en financiación (promedio anual de 116 millones), a través del Séptimo Programa Marco (7PM) del Programa Horizon 2020 (H2020). Estos proyectos estaban dedicados a diversas áreas, como la investigación básica para el conocimiento de las EERR, estudios de investigación preclínica para el desarrollo de diagnósticos y tratamientos, estudios de prueba de concepto y ensayos clínicos, además de la creación de infraestructuras para interconectar la investigación con bases de datos, biobancos y registros, entre otros. Entre 1998 y 2006, el importe total de financiación destinada a proyectos de investigación en EERR provenientes de los Programas Marco 5 y 6 fue de apenas 300 millones de euros (promedio anual de 37 millones de euros), una cuarta parte de los recursos designados por el 7PM / H2020.

El programa que ha sucedido al H2020 en el ámbito de inversiones en investigación e innovación en Europa se denomina Horizon Europe (HorizonEU 2021-2027) y contará con un total de 100.000 millones de euros, de los cuales, la mitad será dedicada a proyectos relacionados con los desafíos mundiales y competitividad industrial europea, que incluyen, entre otros, salud, cultura, clima, alimentación, tecnologías

digitales e industria. El lanzamiento del programa está previsto para enero de 2021.

En España, para un total de 465 proyectos de investigación en curso relacionados con 2.000 EERR, y llevados a cabo por 120 centros de investigación implicados, se disponía de una financiación de 95,6 millones de euros, aportados por 58 agencias financiadoras. El origen de la financiación era fundamentalmente público, con un 82% del total (el 37% provenía de agencias públicas nacionales y el 45% de agencias públicas europeas), seguido de agencias privadas sin ánimo de lucro nacionales (14%) e internacionales (2%). Las principales agencias públicas nacionales eran, ordenadas por volumen aportado, el ISCIII, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Junta de Andalucía, el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) y CIBERER. Por su parte, las principales agencias europeas eran el 7PM del Programa H2020, seguidos por la Agencia Ejecutiva de Consumidores, Salud y Alimentación (CHAFEA) y E-RARE.

El CIBERER, una de las cinco principales agencias financiadoras de la actividad investigadora en EERR en España, recibió, desde su creación hasta 2019 (2009-2019), un total de 58 millones de euros en financiación pública, otorgada por el ISCIII. Desde



2013, la cuantía anual de la financiación ha permanecido estable en un importe de entre 4,8 y 4,9 millones de euros.

Las medidas de fomento a la investigación, financiación y acceso de terapias dirigidas al tratamiento de las EERR tienen su origen con la entrada en vigor del "Orphan Drug Act", en Estados Unidos, en el año 1983. En este país, los cinco principales ejes de incentivo al I+D en EERR fueron y siguen siendo el programa de designaciones de medicamentos huérfanos (1983), el programa de designaciones de uso humanitario de dispositivos (HDU, de 1990) y los programas de subvenciones para ensayos clínicos de productos huérfanos (1983), para el consorcio de dispositivos pediátricos (2007) y para estudios sobre la historia natural de las EERR (2016).

De manera general, estos programas ofrecen incentivos fiscales (por ejemplo, 50% de reducción en la tributación relacionada con la realización de ensayos clínicos), exclusividad de mercado de siete años, exención de tasas regulatorias y de autorizaciones (que pueden llegar a dos millones de dólares), flexibilización en criterios de demostración de eficacia, y financiación de la investigación (más de 600 estudios, 55 medicamentos y 450 dispositivos médicos destinados al tratamiento de las EERR, y cinco

programas relacionados con el conocimiento de la historia natural de las EERR).

En Europa, la principal medida de fomento de la investigación en tratamientos dirigidos a EERR sigue siendo la resolución CE 141/2000. Según la CE, no se puede establecer una correlación directa entre la entrada en vigor de esta Ley y el aumento de la actividad investigadora, debido a la ausencia de mecanismos adecuados de seguimiento. Sin embargo, esta institución reconoce la relación indirecta que ha tenido la aplicación de la Regulación en cuestión, a través de la identificación de un aumento en el número de iniciativas y programas relacionados con la actividad investigadora en EERR, como son los programas de financiación del 7PM / H2020 (1.400 millones en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2019), subsidios fiscales (valorados en 1.100 millones entre 2000-2017), la asistencia a la realización de protocolos, el acceso centralizado al procedimiento de autorización, y beneficios a las pymes, entre otros.

En España, algunos ejemplos de medidas de fomento incluyen la financiación pública a la actividad investigadora y el apoyo científico ofrecido por AEMPS durante el proceso de investigación de terapias dirigidas a las EERR.

CONCLUSIONES

Por todo, y partiendo de la voluntad y compromiso mencionados por parte de la Administración Sanitaria de Euskadi con la mejora de la gestión de las EERR, los diferentes profesionales y representantes de agentes sociales implicados directamente en el abordaje de estas enfermedades, nos unimos en este documento para presentar una serie de medidas a priorizar que favorezcan la situación de las personas afectadas con estas patologías en Euskadi. Concretamente se trata de diez recomendaciones, que se detallan a continuación:

10 medidas a priorizar que favorezcan la situación de las personas afectadas con enfermedades raras en Euskadi

01

Promover el desarrollo y la implantación efectiva de una **Estrategia específica para la atención de las EERR en Euskadi**, que tenga un carácter transversal y que esté basada en la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS y en los planes de actuación previamente definidos en la CAPV.



02

Impulsar la **reactivación del Consejo Asesor de Enfermedades Raras** de Euskadi, garantizando su participación como órgano consultivo en la elaboración de la Estrategia para las EERR de Euskadi, que actúe como eje vertebrador de la política en enfermedades raras.

03

Poner en marcha **sistemas de coordinación entre profesionales** que faciliten la comunicación, la toma de decisiones y la atención integrada. Para ello, resulta de gran importancia el fomento de los Programas de Asistencia Integrada (PAI) multidisciplinares.

04

Introducir y facilitar el **acceso a técnicas de diagnóstico avanzadas**, incluidas las genéticas.

05

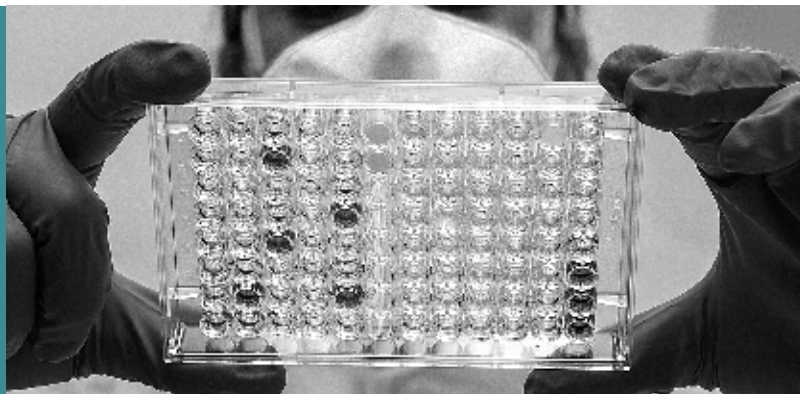
Garantizar la **coordinación con instituciones sociales y educativas** de modo que se facilite una buena atención socio-sanitaria-educativa.

06

Elaborar un **mapa de todas las unidades de experiencia** existentes en Euskadi que permita identificar unidades referentes en Osakidetza que permitan la concentración no-CSUR de ciertas patologías de baja prevalencia, así como fomentar la participación en los procesos de acreditación del Ministerio para los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) y en las redes europeas de referencia.

CONCLUSIONES

07



Agilizar el **acceso a nuevas terapias** a través de la eliminación de obstáculos en el proceso autonómico de evaluación, de modo que:

- a) Se acorten los tiempos de elaboración y difusión de los posicionamientos terapéuticos, potenciando la actividad de los comités multidisciplinares de evaluación medicamentos.
- b) Se faciliten los trámites administrativos de las solicitudes desde los centros.
- c) Se implementen acuerdos de financiación innovadores que contribuyan a aminorar la incertidumbre clínica y presupuestaria.

08

Potenciar la **formación en EERR de los distintos profesionales sanitarios** que intervienen en el circuito asistencial de las EERR.



09

Continuar promoviendo la **investigación y la innovación en torno a las Enfermedades Raras** en Euskadi.

10

Desarrollar **acciones educativas dirigidas a los pacientes y sus familiares/cuidadores** que fomenten estilos de vida saludable que mejoren su calidad de vida, así como que les capaciten para participar en el proceso de toma de decisiones sobre la enfermedad que padecen.

ANEXO

Acuerdos innovadores para la financiación de tratamientos que contribuyan a dotar al Sistema de certidumbre clínica y presupuestaria

LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI, LXXII, LXXIII, LXXIV, LXXV, LXXVI

Actualmente hay 145 MMHH aprobados en la EMA. En España, cuentan con autorización 126, de los cuales solo 67 están comercializados. En Euskadi se está haciendo un esfuerzo importante en el acceso a este tipo de terapias. Así el primer tratamiento CAR-T fue íntegramente realizado en Osakidetza en octubre de 2022, en el Hospital Universitario Donostia. Igualmente, en marzo de 2022, en el Hospital Universitario Cruces, se administró el primer tratamiento de terapia génica con Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma®) para la atrofia muscular espinal. Desde principios del 2022, también se empezó a dispensar Elextacftor; Ivacaftor; Tezacaftor (Kaftrio®) para la fibrosis quística en Osakidetza. Ahora bien, para facilitar el acceso es importante trabajar con acuerdos innovadores de financiación.

La financiación de terapias dirigidas a EERR conlleva la dificultad de equilibrar la incertidumbre del beneficio clínico aportado con el impacto presupuestario que conllevan este tipo de terapias. Además, resulta difícil capturar el valor asociado a estas terapias en el momento de lanzamiento del medicamento, lo que se une a que, dado el elevado precio que suelen tener estas terapias, su financiación se recomendaría con menor probabilidad desde el punto de vista de la eficiencia. A pesar de ello, la mayoría de los países aprueban terapias dirigidas a EERR, aunque no cumplan con los criterios de eficiencia marcados, en tanto que también tienen en cuenta otro tipo de elementos.

Modelos de pago para innovaciones terapéuticas

Generalmente, para la financiación de las terapias dirigidas a EERR, los países tienen en cuenta distintos criterios, que se podían agrupar en tres grandes grupos:

- **Clínicos.** Son los más utilizados en la práctica habitual. Engloban la no disponibilidad de terapias alternativas, la gravedad de la patología y la posibilidad de cambiar el curso de la enfermedad.
- **Económicos.** En este grupo entrarían factores como el impacto presupuestario, el coste de

oportunidad o la sostenibilidad del sistema sanitario en su conjunto. Además, algunos autores indican que no se debe valorar sólo el impacto económico del tratamiento, sino también el impacto social (pérdidas de productividad laboral, carga de los cuidadores, etc.) que supondría la financiación o no de la terapia, tanto a corto como a largo plazo.

- **Humanísticos.** Están basados en los conceptos de equidad y justifican a la hora de tomar las decisiones en el ámbito sanitario. Se relacionan con el debate sobre un acceso igualitario a los pacientes con EERR, frente a la visión relacionada con la maximización de los recursos, que aboga por que la inversión en un tratamiento para EERR no coste-efectivo supone dar un mayor valor a la mejora de la salud de los pacientes con EERR que a la de pacientes con enfermedades comunes. También incluye elementos como la “regla de rescate”, que supone la adopción de un imperativo moral a la hora de salvar una vida que está en peligro inminente, como cierta forma de solidaridad. Otro potencial criterio humanístico está relacionado con el carácter de rareza o baja prevalencia de la enfermedad a la que se dirige el fármaco, si bien existe controversia sobre el mismo.

Por todo ello, existe una tendencia creciente a implementar nuevos esquemas de financiación que ofrezcan a los pagadores alternativas para mitigar el riesgo clínico y/o económico asociado a la financiación de las terapias, a la vez que faciliten un rápido acceso a los pacientes que las necesiten. Existen distintos modelos de financiación entre financiadores y laboratorios, que pueden agruparse en dos: acuerdos basados en resultados financieros y acuerdos basados en resultados clínicos.

Los modelos tradicionales de descuentos y acuerdos de precio-volumen son más sencillos de utilizar y los más empleados en la práctica, si bien hay una tendencia creciente a emplear esquemas más sofisticados, como los acuerdos de pago por resultados, especialmente cuando hay una elevada incertidumbre.

Modelos de pago para innovaciones terapéuticas

Modelo	Definición y principales ventajas
Control de precios, descuentos	<ul style="list-style-type: none"> • Descuentos: reducción de precio otorgada a los pagadores, generalmente confidencialmente, bajo condiciones específicas sin afectar el precio de lista. • Control de precios / límites: métodos utilizados para controlar y limitar los precios y el gasto del pagador por un medicamento determinado.
Acuerdo de precio-volumen	<ul style="list-style-type: none"> • Acuerdos donde los precios de los medicamentos se reducen una vez que alcanzan cierto volumen de ventas.
Sistema aplazado de pagos	<ul style="list-style-type: none"> • Pagos periódicos a lo largo del tiempo, en lugar de un pago único por adelantado.
Pago por resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Se realiza un seguimiento del rendimiento en una población de pacientes definida durante un período de tiempo específico: la cuantía del nivel de reembolso previamente estipulado se basa en los resultados en salud obtenidos.
Financiación conjunta	<ul style="list-style-type: none"> • Los altos costes agregados del tratamiento farmacológico para un paciente individual son asumidos por un grupo de riesgo de múltiples pagadores. Este grupo reembolsa a los pagadores la parte de las reclamaciones incurridas por pacientes de alto coste.
Pago basado en fondos; fondos silo	<ul style="list-style-type: none"> • Fondos nacionales para enfermedades específicas.

Fuente: Alliance for Regenerative Medicine (2019)

Un grupo de expertos elaboró una serie de recomendaciones sobre acuerdos de financiación en terapias avanzadas que, debido a su similitud con las características de las terapias dirigidas a EERR, puede servir como ejemplos de modelos de financiación de estas patologías. Entre ellas, destacan el reembolso condicional, el pago por resultados y el acuerdo basado en pagos aplazados o fraccionados.

1. Sistema de pago aplazado o fraccionado:

Este modelo consiste en pagos a plazos repartidos en un período de tiempo predeterminado (por ejemplo, pago mensual). Este esquema facilita a los pagadores distribuir los altos costes iniciales de una terapia innovadora y disruptiva en un período prolongado de tiempo, durante el cual los beneficios (y ahorros de costes) podrán ser constatados tanto por los pacientes como por los pagadores.

Para la implementación tanto de los acuerdos por resultado como de su modalidad de pagos fraccionados son necesarios múltiples esfuerzos, entre los que destacan:

- Se necesitan comités especiales (a nivel europeo y nacional) que puedan establecer y supervisar la ejecución de los acuerdos. Las definiciones de los resultados clínicos deben considerarse hitos para el

pago, incluyendo umbrales de resultado, la frecuencia de recopilación de datos y la cuantía del pago.

- Se necesita infraestructura que facilite la recopilación de datos en la práctica clínica real.
- Se requiere desarrollar pautas claras para la implementación de los acuerdos.
- Se necesita introducir cambios legislativos y reglamentarios que permitan la implementación de estos esquemas, que dependerán de cada país.
- La Comisión de la UE deberá trabajar con los Estados miembros para implementar procedimientos que protejan los datos personales de los pacientes.

2. Pago por resultados:

Consiste en vincular los pagos del fármaco a los resultados clínicos logrados en la práctica clínica real en una población objetivo predefinida. Existen distintas acepciones para definir los acuerdos de pago por resultados. Entre los acuerdos de riesgo compartido basados en los resultados de salud se encuentran los de garantía de devolución (si el paciente no responde, se suspende el tratamiento y el laboratorio devuelve el dinero), los de resultados en coste-efectividad y, fundamentalmente, los de resultados clínicos. Por ejemplo, en los esquemas «no cure, no pay», si el

medicamento no logra curar, aliviar o reducir los síntomas como estaba previsto, el laboratorio debe devolver el pago recibido, o parte del mismo. Este tipo de acuerdos también puede centrarse en la seguridad del fármaco, especialmente cuando la evidencia es escasa.

Los acuerdos de riesgo compartido también se pueden aplicar en una única indicación específica de un fármaco que tenga múltiples indicaciones. Esta sería una manera alternativa de implementar un sistema de precios multi-indicación (MIP). En este sentido, aplicar a todas las indicaciones de un fármaco un mismo precio, con independencia del valor aportado en cada una de ellas, puede ser ineficiente desde múltiples puntos de vista y perjudicar el acceso de los pacientes. En cambio, podría tener sentido aplicar precios distintos en cada indicación, o un precio promedio ponderado que tenga en cuenta el valor aportado en cada una de ellas.

3. Acuerdos de reembolso condicional:

Son un tipo de modelo de pago por resultados que consiste en el reembolso vinculado a la recopilación de evidencia posterior a la aprobación de comercialización, tras la cual se reevalúa el reembolso y existe la posibilidad de ampliar o retirar la cobertura. Este tipo de acuerdos ayudan a abordar la incertidumbre existente en el momento de la aprobación regulatoria y pueden generar una renegociación de precios si el producto no cumple con las expectativas en la práctica clínica real. Son aplicables a innovaciones farmacéuticas prometedoras, pero que requieren de evidencia adicional para la toma de una decisión informada. Un acuerdo de reembolso condicional es aplicable a:

- Medicamentos de alto coste, cuya evidencia haya sido evaluada con variables clínicas subrogadas o intermedias.

- Fármacos con potencial de uso generalizado, pero eficacia/seguridad cuestionada.
- Medicamentos que hayan sido evaluados en ensayos clínicos de poblaciones pequeñas y que no sean representativos de la población objetivo.

En particular, para las terapias indicadas para EERR, este tipo de acuerdos ayudarían a recopilar evidencia de los resultados a largo plazo que, debido a las características diferenciales de estas terapias, con una población dispersa y muy pequeña, puede no estar disponible en el momento del lanzamiento.

El reembolso condicional ya está en uso en algunos países, como es el caso de Inglaterra a través del Cancer Drugs Fund y en Escocia a través de los procedimientos de medicamentos ultra huérfanos.

La proliferación de estos esquemas de financiación ha ido a la par del crecimiento de las terapias dirigidas a EERR. Desde el año 2000, los pagadores nacionales han aumentado su interés acerca de que los precios pagados se ajusten a los beneficios que ofrecían como medio para ayudar a asignar recursos limitados de forma más eficiente. Según un informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) para 2019, 28 de los 41 países que conforman la organización siguen algún esquema de acuerdos de entrada gestionados, lo que supone un 68,3% y da una idea sobre el interés general de los pagadores. En términos de impacto presupuestario los estudios muestran gran variabilidad.

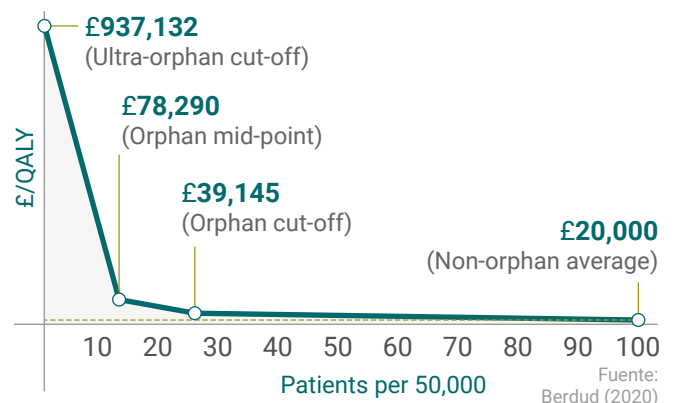
Según un estudio reciente, los MMHH supondrían un 2,7% del gasto farmacéutico total (de media), con una variación entre 0,7% y 7,8%.

Umbral teórico para la financiación de MMHH y ultra-huérfanos

Una publicación reciente aborda **cuál sería el precio razonable de un MMHH**, proponiendo una forma de ajustar el umbral de coste-efectividad para considerar las diferencias en las poblaciones de pacientes y los costes en I+D, para mantener precios que generen tasas de rendimiento de las inversiones en el desarrollo de MMHH. **Establecen como punto de corte razonable un umbral cercano a 39.000 £/AVAC para los huérfanos y de 937.000 £/AVAC para los ultra-huérfanos.**

También hay publicaciones que recomiendan no tener diferentes umbrales para diferentes patologías o tipos de medicamentos, sino ponderar de manera diferente los diferentes criterios de decisión.

Umbral de rentabilidad ajustados para los distintos tipos de medicamentos



BIBLIOGRAFÍA

- ^I Gobierno Vasco. (2023). *Informe del Registro de Enfermedades Raras de Euskadi (RER-CAE) 2022*. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registro_enfermedades_raras/es_def/adjuntos/informe-rer-2022.pdf
- ^{II} Gobierno Vasco. (2012). *ORDEN de 22 de mayo de 2012, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se crea el Consejo Asesor de Enfermedades Raras*. Basque Administration Web Portal. [https://www.legegunea.euskadi.eus/eli/es-pv/o/2012/05/22/\(10\)/dof/spa/html/webleg00-contfich/es/](https://www.legegunea.euskadi.eus/eli/es-pv/o/2012/05/22/(10)/dof/spa/html/webleg00-contfich/es/)
- ^{III} Gobierno Vasco. (2021). *Estrategia de Atención Sociosanitaria de Euskadi 2021-2024*. https://www.euskadi.eus/contenidos/documentacion/doc_sosa_soziosanitario_estrat/es_def/adjuntos/estrategia_sociosanitaria_es_web.pdf
- ^{IV} Gobierno Vasco. (2020). *Marco Estratégico 2021-2024*. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/marco_estrategico_2021_2024/es_def/adjuntos/Marco-Estrategico-Departamento-Salud-2021-2024.pdf
- ^V Gobierno Vasco. (2014). *DECRETO 473/2013, de 30 de diciembre, de creación y funcionamiento del Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Euskadi*. Basque Administration Web Portal. <https://www.euskadi.net/r48-bopv2/es/bopv2/datos/2014/01/1400196a.shtml>
- ^{VI} Biobanco Vasco - Catálogo EERR. (s. f.). <https://www.biobancovasco.org/es/Enfermedades-Raras/PD174-Catalogo-EERR.html>
- ^{VII} El sistema sanitario de Euskadi apuesta por la investigación en enfermedades raras. (2021). *BIOEF*. <https://www.bioef.eus/es/2021/03/01/el-sistema-sanitario-de-euskadi-apuesta-por-la-investigacion-en-enfermedades-raras/>
- ^{VIII} Gobierno Vasco. (2023b). *Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación (PCTI) Euskadi 2030*. https://bideoak2.euskadi.eus/2021/02/23/news_66997/PCTI_EUSKADI_2030.pdf
- ^{IX} Gobierno Vasco. (2021b). *ORDEN de 1 de marzo de 2021, de la Consejera de Salud, por la que se crea el Comité de Planificación y Gestión de la Medicina Personalizada de Euskadi*. Basque Administration Web Portal. [https://www.legegunea.euskadi.eus/eli/es-pv/o/2021/03/01/\(2\)/dof/spa/html/webleg00-contfich/es/](https://www.legegunea.euskadi.eus/eli/es-pv/o/2021/03/01/(2)/dof/spa/html/webleg00-contfich/es/)
- ^X Gobierno Vasco. (2012). *Plan para el desarrollo de la Genética en la Comunidad Autónoma del País Vasco*. https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/plan_genetica.pdf
- ^{XI} RTVE. (2023). La sanidad en el País Vasco, la comunidad con menores listas de espera encadena conflictos laborales. *Radiografía de la Sanidad*. <https://www.rtve.es/noticias/20230130/sanidad-pais-vasco-datos-cifras-sistema-salud/2416376.shtml>
- ^{XII} Irekia. (2023). *Euskadi logra la designación de tres nuevos centros de referencia a nivel estatal para el tratamiento de enfermedades complejas*. <https://www.irekia.euskadi.eus/es/news/90577-euskadi-logra-designacion-tres-nuevos-centros-referencia-nivel-estatal-para-tratamiento-enfermedades-complejas?track=1>
- ^{XIII} *Actualización del estudio Enserio I: sobre Situación de necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España | FEDER*. (s. f.). <https://www.enfermedades-raras.org/que-hacemos/por-la-investigacion/obser/estudios/estudio-enserio/actualizacion-estudio-enserio>
- ^{XIV} Posada, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A. F., Villaverde, A. R., & Abaitua, I. (2008). Enfermedades raras: concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 31. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272008000400002>
- ^{XV} Reserved, I. U.-. A. R. (s. f.). *Orphanet: About Rare Diseases*. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN
- ^{XVI} *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases (Vol. 2)*. (2002). [Orphanet Report Series. Rare Diseases collection]. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf
- ^{XVII} Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014). *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud*. https://www.ciberer.es/media/394287/papel-del-er_04.pdf
- ^{XVIII} Osakidetza. (2023). *Plan Estratégico de Osakidetza 2023-2025*. https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_trbg_planes_programas/es_def/adjuntos/osakidetza-plan-estrategico-23-25_es.pdf
- ^{XIX} *El Consejo Asesor de Enfermedades Raras de País Vasco se reactivará este 2021 | FEDER*. (2021). <https://www.enfermedades-raras.org/actualidad/noticias/el-consejo-asesor-de-enfermedades-raras-de-pais-vasco-se-reactivara-este-2021>

DESAFÍOS ACTUALES EN EL ABORDAJE DE LAS EERR EN EUSKADI

- XX Calderón, G. M., Jiménez, F., & Losada, A. (2008). Screening neonatal. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*, 423-433. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
- XXI Castiñeras, D. E., Couce, M., Marín, J. L., González-Lamuño, D., & Rocha, H. (2019). Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *Anales de Pediatría*, 91(2), 128.e1-128.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.007>
- XXII Loeber, J., Burgard, P., Cornel, M. C., Rigter, T., Weinreich, S., Rupp, K., Hoffmann, G. F., & Vitzozzi, L. (2012). Newborn screening programmes in Europe; Arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 – From blood spot to screening result. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(4), 603-611. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9483-0>
- XXIII National Research Council (U.S.). Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. (1975). *Genetic screening: programs, principles and research / Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Division of Medical Sciences, Assembly of Life Sciences, National Research Council*. <https://catalogue.nla.gov.au/catalog/1305581>
- XXIV Simopoulos, A. P. (2008). Genetic Screening: programs, principles, and research – thirty years later. *Public Health Genomics*, 12(2), 105-111. <https://doi.org/10.1159/000156114>
- XXV Vitzozzi, L., Hoffmann, G. F., Cornel, M. C., & Loeber, G. (2010). Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(S1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-s1-p26>
- XXVI Avellaneda, A., Izquierdo, M., Torrent-Farnell, J., & Ramón, J. (2007). Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 30(2). <https://doi.org/10.4321/s1137-66272007000300002>
- XXVII García-Ribes, M., Ejarque, I., Arenas, E. L., & Martín, V. (2006). Nuevos retos: el médico de familia ante las «enfermedades raras». *Atención Primaria*, 37(7), 369-370. <https://doi.org/10.1157/13087370>
- XXVIII Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza. (s. f.). *Ruta asistencial corporativa de Osakidetza: Paciente Pluripatológico*.
- XXIX Gobierno Vasco. (2021b). *Plan Estratégico de Cuidados Paliativos de Euskadi 2023-2027*. <https://www.euskadi.eus/plan-de-cuidados-paliativos-de-euskadi-2023-2027/web01-a2inform/es/>
- XXX Ministerio de Sanidad - Profesionales - Centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. (s. f.). <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm>
- XXXI Overview. (2023). Public Health. https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/overview_en#networks
- XXXII Ramón, J. M. M. Y., & De La Vega, A. G. (2022). Derivación de pacientes. Centros y unidades de referencia. CSUR y ERN. *Revista de Gobierno Administración y Políticas de Salud*, 1, 3. <https://doi.org/10.5944/gaps.2022.00003>
- XXXIII *The voice of 12,000 patients - EURORDIS*. (2022). EURORDIS. <https://www.eurordis.org/publications/the-voice-of-12000-patients/>
- XXXIV *Estudio Enserio I: Estudio sobre situación de necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España | FEDER*. (s. f.). <https://www.enfermedades-raras.org/que-hacemos/por-la-investigacion/obser/estudios/estudio-enserio/situacion-necesidades-sociosanitarias-personas-enfermedades-raras>
- XXXV Giménez-Lozano, C., Páramo-Rodríguez, L., Cavero-Carbonell, C., Corpas-Burgos, F., López-Maside, A., Guardiola-Villarroig, S., & Zurriaga, Ó. (2022). Rare Diseases: Needs and Impact for patients and families: A Cross-Sectional Study in the Valencian Region, Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(16), 10366. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610366>
- XXXVI *Inicio | FEDER*. (s. f.). <https://www.enfermedades-raras.org/>
- XXXVII *Home - EURORDIS*. (2023). EURORDIS. <https://www.eurordis.org/>
- XXXVIII Ministerio de Sanidad. (2022). *Documento informativo sobre la financiación y fijación de precio de los medicamentos en España*. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/docs/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf
- XXXIX *BOE-A-2015-8343 Real decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios*. (2015). <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
- XL *Estudio Enserio | FEDER*. (2017). <https://www.enfermedades-raras.org/que-hacemos/por-la-investigacion/obser/estudios/estudio-enserio>

DESAFÍOS ACTUALES EN EL ABORDAJE DE LAS EERR EN EUSKADI

- ^{XLII} Castellón, E., Hidalgo, A., Cabrera, A., Palau, F., Díez, J., & Poveda, J. L. (2023). *Desafíos actuales en el acceso a tratamientos para enfermedades raras*. <https://observemhe.es/wp-content/uploads/2023/11/Desafios-actuales-en-el-acceso-a-tratamientos-para-enfermedades-raras.pdf>
- ^{XLIII} BOE-A-2003-10715 Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. (2003). <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>
- ^{XLIV} Ministerio de Sanidad - Profesionales - Acuerdos y Notas Informativas CIPM. (s. f.). <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotasInformativas/home.htm>
- ^{XLV} Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador Situación Financiación medicamentos. (s. f.). <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
- ^{XLVI} Grupo Orphar-SEFH. (2020). *Manual para el desarrollo de un informe de evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo ORPHAR-SEFH usando metodología de Análisis de Decisión Multicriterio*. https://gruposdetrabajo.sefh.es/orpharsefh/images/stories/documentos/Manual_MCDA_Orphar_SEFH_060520.pdf
- ^{XLVII} Kodra, Y., Weinbach, J., De La Paz, M. P., Coi, A., Lemonnier, S., Van Enkevort, D., Roos, M., Jacobsen, A., Cornet, R., Ahmed, S. F., Bros-Facer, V., Popa, V., Van Meel, M., Renault, D., Von Gizycki, R., Santoro, M., Landais, P., Torreri, P., Carta, C., . . . Taruscio, D. (2018). Recommendations for improving the quality of rare disease registries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), 1644. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081644>
- ^{XLVIII} Hollak, C. E. M., Sirrs, S., Van Den Berg, S., Van Der Wel, V., Langeveld, M., Dekker, H., Lachmann, R., & De Visser, S. J. (2020). Registries for orphan drugs: generating evidence or marketing tools? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01519-0>
- ^{XLIX} EUR-LEX - 52020DC0761 - EN - EUR-LEX. (2020). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A-52020DC0761>
- ^L Rana, P., & Chawla, S. (2018). Orphan Drugs: Trends and issues in Drug development. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(5), 437-446. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0206>
- ^L Posada, M., Alonso, V., & Bermejo, E. (2016). *Enfermedades raras*. <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=22/01/2019-f0670e5cf9>
- ^L Le, T. T. (2017). *Incentivizing orphan product development: United States Food and Drug Administration Orphan Incentive programs*. En *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 183-196). https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_10
- ^L Valsecchi, M. G., & De Lorenzo, P. (2011). *Strategies for trial design and analyses*. En *Springer eBooks* (pp. 83-104). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8459-3_5
- ^{LIII} International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). (2016). *Small Population Clinical Trials Task Force Workshop Report and Recommendations*. https://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2017/12/SPCT_Report.pdf
- ^{LIV} Observatorio sobre Enfermedades Raras (OBSER) de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). (2017). *Estado de situación de la investigación en enfermedades raras en España*. <https://enfermedades-raras.org/images/doc/obser/INFORME-SITUACION-DE-LA-INVESTIGACION-EN-ER-EN-ESPANA.pdf>
- ^{LIV} Kodra, Y., De La Paz, M. P., Coi, A., Santoro, M., Bianchi, F., Ahmed, F., Rubinstein, Y., Weinbach, J., & Taruscio, D. (2017). *Data quality in rare diseases registries*. En *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 149-164). https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_8
- ^{LVI} CIBERER-MAPER. (s. f.). <http://www.ciberer-maper.es/>
- ^{LVII} European Commission. (2020). *Collaboration: a key to unlock the challenges of rare diseases research*. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/research_by_area/documents/ec_rtd_eu-rare-diseases-research_factsheet.pdf
- ^{LVIII} Comisión Europea. (2020). *Evaluación conjunta del Reglamento (CE) no 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, y del Reglamento (CE) no 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1.pdf
- ^{LIX} Comisión Europea. (2020b). *Horizonte Europa: El próximo programa de inversión en investigación e innovación de la UE (2021-2027)*. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/strategy_on_research_and_innovation/presentations/horizon_europe_es_invertir_para_dar_forma_a_nuestro_futuro.pdf

DESAFÍOS ACTUALES EN EL ABORDAJE DE LAS EERR EN EUSKADI

- LX Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). (2017). *Resumen Ejecutivo MAPER*.
- LXI Ema. (2022). *Orphan Incentives - European Medicines Agency*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>
- LXII European Commission. (2015). *Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicine products. State of play 2015*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf
- LXIII Zozaya, N., Villoro, R., Hidalgo, A., & Sarria, A. (2016). *Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos*. <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/06/2016-16c31d38eb>
- LXIV Alliance for Regenerative Medicine. (2019). *Getting ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe*. <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/07/ARM-Market-Access-Report-FINAL.pdf>
- LXV Jørgensen, J., & Kefalas, P. (2017). Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's Net Budget Impact Test. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1355203. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1355203>
- LXVI Gonçalves, F. R., Santos, S. F., Silva, C., & Sousa, G. (2018). Risk-sharing agreements, present and future. *Ecancermedicalscience*, 12. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.823>
- LXVII *Global Oncology Trends 2019*. (s. f.). IQVIA. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2019>
- LXVIII Hutton, J., Trueman, P., & Henshall, C. (2007). Coverage with Evidence Development: an examination of conceptual and policy issues. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23(4), 425-432. <https://doi.org/10.1017/s0266462307070651>
- LXIX Hanna, E., Toumi, M., Deroanne, C., Borissov, B., Dabbous, O., Badora, K., & Auquier, P. (2018). Funding Breakthrough Therapies: A Systematic Review and Recommendation. *Health Policy*, 122(3), 217-229. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.11.012>
- LXX Lexchin, J. (2011). Coverage with evidence Development for Pharmaceuticals: a policy in evolution? *International Journal of Health Services*, 41(2), 337-354. <https://doi.org/10.2190/hs.41.2.h>
- LXXI Piatkiewicz, T. J., Traulsen, J. M., & Holm-Larsen, T. (2017). Risk-Sharing Agreements in the EU: A Systematic review of major trends. *PharmacoEconomics - Open*, 2(2), 109-123. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0044-1>
- LXXII OECD Health working Papers. (2010). *OECD health working papers*. <https://doi.org/10.1787/18152015>
- LXXIII Mestre-Ferrandiz, J., Iniesta, M., Trapero-Bertran, M., Espín, J., & Brosa, M. (2020). Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España. *Gaceta Sanitaria*, 34(2), 141-149. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.02.008>
- LXXIV Berdud, M., Drummond, M., & Towse, A. (2020). Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00223-x>
- LXXV Ollendorf, D. A., Chapman, R. H., & Pearson, S. D. (2018). Evaluating and valuing drugs for rare conditions: No easy answers. *Value in Health*, 21(5), 547-552. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.008>
- LXXVI Zelei, T., Molnár, M. J., Szegedi, M., & Kaló, Z. (2016). Systematic Review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0455-6>

Desafíos actuales en el abordaje de las **enfermedades raras** en Euskadi

