

# Plan de Acción de la Unión Europea y del Estado Español sobre Enfermedades de Baja Prevalencia (\*)

Manuel Posada de la Paz, Maravillas Izquierdo Martínez, María José Ferrari, Alfredo Avellaneda Fernández, Pilar de Andrés Copa y Concepción Martín Arribas (\*\*)

## MARCO GENERAL

A principios de los años 80, en los Estados Unidos de América (EEUU), se desarrolla la primera regulación sobre medicamentos huérfanos del mundo. Esta iniciativa surge a partir de las reivindicaciones que se venían realizando desde las organizaciones de enfermos y familiares de afectados por enfermedades de baja prevalencia. Básicamente, estas reivindicaciones podrían resumirse del siguiente modo: los enfermos que padecen enfermedades de baja prevalencia soportan múltiples carencias debidas a la falta de rentabilidad de las inversiones que tendría que realizar la industria farmacéutica, ya que el coste de poner un nuevo fármaco en el mercado estaba, y sigue estando, en varios órdenes de magnitud por encima de los potenciales beneficios que se obtienen.

Al mismo tiempo se editaba una nueva revista llamada *Journal of Rare Diseases* con el objetivo de plantear en el mundo médico las dificultades de este grupo de enfermedades poco frecuentes en varios frentes: Asistencial, investigación y social (1). La causa que se exponía como común a todo este conjunto de patologías no relacionadas entre sí era la baja frecuencia de los padecimientos. Esta publicación tam-

poco era rentable y dejó de editarse al poco tiempo, no sin antes haber dejado enunciadas las bases de los problemas de este grupo de patologías.

Retrasos diagnósticos contabilizados en años, que no serían tolerados en patologías frecuentes, desconocimiento médico de la evolución, dificultad para probar hipótesis por falta de poder juntar a los pacientes en un solo centro, eran entre otros, y siguen siendo, las claves que hacían nacer el concepto inglés de Rare Diseases, que en otros países se ha llamado enfermedades huérfanas y en España después de un gran consenso entre sociedades científicas y afectados se les denomina Enfermedades Raras (ER), si bien otros términos como el de infrecuentes, minoritarias, poco comunes o de baja prevalencia definirían el problema de igual manera.

La mayoría de los países occidentales de nuestro entorno han desarrollado planes de acción para ayudar a estos enfermos. Por ejemplo, Francia ha desarrollado un gran sistema de información, que lleva más de 9 años en funcionamiento y que es reconocido mundialmente. Dinamarca, Suecia, Italia e Inglaterra han creado centros de enfermedades raras con sistemas de información en sus propias lenguas nativas (2-4).

Las organizaciones de enfermos han jugado un papel importante en el desarrollo de acciones orientadas a la mejora asistencial y de investigación de las ER. Así la National Organization for Rare Diseases (NORD) (5) fue la primera en el mundo que comenzó a trabajar en este área. A NORD le siguió la European Union Organization for Rare Disorders (EURORDIS)

(\*) Texto de la ponencia presentada en el Symposium sobre Enfermedades de Baja Prevalencia en la Edad Pediátrica, celebrado en Santander, los días 6 y 7 de Septiembre de 2002.

(\*\*) Miembros del Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER). Instituto de Salud Carlos III. <http://www.cisat.isciii.es/er>

que constituye la mayor federación de federaciones de países de la UE (6). La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) forma parte de EURORDIS y está a su vez constituida por cerca de 50 asociaciones españolas de diferentes patologías, todas ellas poco frecuentes. Gracias a las presiones de EURORDIS en el Parlamento Europeo se han aprobado planes y reglamentos, en los últimos años, de enorme importancia para el desarrollo de redes de investigadores y la promoción del conocimiento y la investigación de estas enfermedades.

## MARCO EUROPEO

De entre las decisiones más relevantes tomadas por la UE cabe destacar el Plan de Acción para las Enfermedades poco Comunes, que comenzó a finales de 1999 y cuyo periodo de vigencia se debería extender hasta el 2003. Durante la vigencia del Plan de Acción, un total de tres convocatorias que ha publicado y resuelto, se han presentado cerca de 100 proyectos de los que 28 han sido aprobados, aunque todavía hay que cerrar la decisión sobre algunos proyectos pendientes y esto puede hacer cambiar las cifras finales (7). El Plan se dividía en cuatro áreas: sistemas de información, educación, colaboración y vigilancia epidemiológica. De los 28 proyectos aprobados la mayoría de ellos se han dirigido a la creación de sistemas de información y estaban constituidos por redes de grupos interesados en el problema de un modo general, o bien estas redes se asociaban en torno a enfermedades concretas. Para salvaguardar el trabajo de la UE, el propio Plan de Acción se apoya en un comité donde están representados todos los países miembros de la UE.

Se prevé que este Plan de Acción sobre Enfermedades Raras finalice al entrar en vigor el nuevo programa de salud pública de la UE para los próximos 6 años, que ya ha sido aprobado y en el que se pretende reorganizar toda la actividad desarrollada en materia de salud pública de forma que exista una mayor flexibilidad y eficacia. No se ha realizado una evaluación de la eficacia de este plan más allá de la realizada al tomar la decisión para cada proyecto, pero sí parece que esta iniciativa ha tenido importantes efectos en algunos países, entre ellos el nuestro. De una forma directa, existen grupos españoles implicados en la mayoría de los proyectos aprobados por la UE y cabe destacar que el único de estos proyectos liderado desde España está

orientado a la creación de una red de expertos en enfermedades raras del eritrocito (ENERCA) y es dirigido por un grupo de hematólogos del Hospital Clinic de Barcelona (8-9). De todas formas queda pendiente desarrollar los criterios para una evaluación más global de estas acciones a largo plazo.

Al mismo tiempo, en el año 2000 apareció el Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos, cuyo desarrollo y puesta en práctica está siendo dirigido desde la Agencia Europea del Medicamento (EMA). El reglamento contemplaba la creación de un comité que debía ser el encargado de evaluar las diferentes propuestas y su adaptación al reglamento. El Comité de Medicamentos y Productos Huérfanos (COMP) ha trabajado desde su creación habiendo evaluado y aceptado más de 100 medicamentos bajo la denominación de huérfanos. Este comité tiene representantes de todos los países de la UE y también cuenta con tres representantes de EURORDIS (10).

Otra iniciativa interesante de la UE fue la llamada IDA-EUPHIN, que respondía a las palabras «Intercambio de Datos entre Administraciones-Red de Información de Salud Pública de la Unión Europea». Bajo este epígrafe se pretende unificar en un solo nodo central todos los sistemas de información sobre Enfermedades Raras en cada uno de los idiomas de la UE, pero garantizando una misma calidad en la información, con el objetivo de mantener la equidad en las acciones propugnadas desde Europa. Sin embargo, y por razones no bien conocidas, esta iniciativa se ha paralizado, sospechamos que por intereses de otros países, que no han sido ampliamente discutidos entre todos los Estados Miembros.

Finalmente, los Programas Marco de la UE se han ocupado desde sus inicios por las Enfermedades Raras. Con cargo al V Programa Marco se ha aprobado un proyecto denominado EURO-BIOBANK en el que participa el ISCIII y que pretende aunar los esfuerzos de varios países para construir un banco de ADN y tejidos de las Enfermedades Raras. Por su parte el VI Programa Marco ha lanzado recientemente una llamada a los investigadores bajo la denominación de «**Expresiones de Interés**», cuyos objetivos eran crear redes de investigación europea. Las Enfermedades Raras han contribuido a esta llamada con diferentes propuestas entre las que destacan el **European Rare Diseases Institute (ERDI)**, la **Plataforma Europea de Enfermedades Raras (Orphan Plattform)** y el **European Consortium on Rare Diseases (EURA-**

RE). En todas ellas, el ISCIII mantiene una estrecha colaboración y se espera que cuando salga la convocatoria se necesitará delimitar aún más estas redes.

## DEFINICIONES Y PROBLEMAS

La definición de ER no ha sido uniforme en los diferentes países que han decidido invertir esfuerzos en la investigación científica de este problema. Estados Unidos realizó una definición basada en una prevalencia anual inferior a 200.000 enfermos en todo su territorio (aproximadamente 7,5 /10.000).

Australia lo fijó en 1 por cada 10.000 y Japón en 4 casos por cada 10.000 habitantes. En Europa y más concretamente en el ámbito de la UE, se ha utilizado la cifra de 5 casos por cada 10.000 habitantes como punto de corte para el acceso a proyectos o a la designación de un medicamento como huérfano (11). Debido a la dificultades intrínsecas que implica aplicar esta cifra en todos los casos y dada la falta de información existente en la mayoría de las enfermedades, la EMEA reunió a un grupo de epidemiólogos y responsables de sistemas de información en ER europeos para que desarrollaran unas guías de aplicación de este concepto utilizando diferentes supuestos (enfermedades muy raras, enfermedades más frecuentes pero claramente por debajo del punto de corte de la definición de la UE y enfermedades cercanas al punto de corte de 5 casos /10.000). Este informe, al cual se contribuyó desde el CISATER formando parte del comité de expertos que elaboró el documento, es de obligada lectura para la presentación de una propuesta para designación de un nuevo medicamento huérfano (12). Sin embargo, este documento más allá de tener esta aplicación práctica comentada, pone en evidencia la debilidad de la definición y la dificultad, en muchos de los casos, de conseguir encuadrar una enfermedad concreta bajo la denominación de ER, con la información existente en la literatura científica.

Además, también pone en evidencia, cómo esta falta de información válida es en realidad una de las grandes lagunas que rodean a la problemática de estas enfermedades. No se conoce dónde están los pacientes, si existen o no registros adecuados, dónde están ubicados los centros de referencia, los médicos e investigadores encargados del seguimiento, ni los centros de investigación. Por todo ello, el futuro Plan de Salud Pública de la UE contempla la

inclusión de las ER como algo prioritario dentro de sus acciones. Las lagunas en el conocimiento epidemiológico dificultan enormemente un profundo análisis de los determinantes de las mismas, de manera que en ocasiones se cae en tópicos como el siguiente: «las enfermedades raras son más de 5.000 y más del 80% de las mismas son de origen genético».

Nadie ha contado todas las enfermedades raras existentes y las listas de enfermedades más extensas no superan las 2.000 enfermedades. En muchas ocasiones la base de datos del OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), que contiene más de 5.000 defectos genéticos, no siempre asociados a un fenotipo, se iguala al concepto de ER, si bien, nosotros estamos en contra de esta falsa identificación porque aunque no existe una buena clasificación de las ER, sin embargo existen enfermedades infecciosas, toxicológicas, autoinmunes y cánceres poco frecuentes a las que todavía hoy no se les puede atribuir un factor genético causal. Por el contrario las enfermedades metabólicas, algunas de las neurológicas y las inmunodeficiencias, entre otras muchas, sí parecen tener genes asociados con riesgos atribuibles más o menos elevados (13).

La literatura científica está llena de descripciones de algunas de estas enfermedades, pero pocos artículos encaran el conjunto del problema (14-15).

## ACTUACIONES EN ESPAÑA

El Instituto de Salud Carlos III ha incluido en su estructura un nuevo centro llamado Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER), entre cuyas funciones se encuentra la de desarrollar un Programa Nacional de Investigación sobre Enfermedades Raras (PNIER).

El CISATER editó en diciembre de 2000 la primera página en internet sobre ER en español, conteniendo más de 800 descripciones de enfermedades, datos sobre prestaciones socio-sanitarias, información de carácter general de la UE sobre el problema y enlaces con los recursos existentes en el mundo (16). El objetivo principal es facilitar información a familiares y médicos para poder reconocer una enfermedad y a su vez orientar al paciente hacia asociaciones de enfermos y profesionales que trabajan en el tema, desde el primer momento. El sistema no está concluido, ya que se está trabajando y actualizando continuamente, incorporando

más cantidad de información útil tanto para los pacientes como para los profesionales de todos los niveles, a la vez que se trata de identificar centros de referencia y expertos en las diversas enfermedades.

Una de las primeras aportaciones del CISATER a este problema en España ha sido la participación, conjuntamente con el IMSERSO y la FEDER, en un proyecto titulado «Necesidades Extras de las Enfermedades Raras». Este proyecto, ya finalizado, ha plasmado en un libro editado por el IMSERSO (17) toda la información necesaria para abordar y establecer prioridades para solucionar la mayor parte de los problemas de estos enfermos. La investigación ha sido llevada a cabo usando una metodología cualitativa (18) lo que no nos ha permitido cuantificar el tamaño del problema.

Los aspectos éticos son una parte importante de todo proyecto de investigación en la que se trabaja con seres humanos y/o materiales biológicos procedentes de éstos. La investigación en ER debe estar garantizada de forma especialmente cuidadosa tanto por su carácter de baja frecuencia que les hace vulnerables a la identificación más allá de sus intereses, como por los problemas sociales y personales que conlleva una carga genética asociada susceptible de heredarse y estigmatizar a sus portadores. Existen muchas normas y leyes que protegen este tipo de información y el proyecto del CISATER garantizará al máximo estos aspectos siguiendo las leyes de obligado cumplimiento y las normas de naturaleza ética asumidas en foros internacionales (19).

Uno de los problemas que presenta la investigación en ER es la dificultad de disponer de un número de pacientes suficiente como para poder llevar a cabo estudios que puedan ser representativos de la población. Para dar solución a este problema es necesario organizar una buena red de información con la colaboración de todos los implicados (administraciones, profesionales, industrias y enfermos).

Otras organizaciones del tipo del CDC, NIH, IARC han utilizado estrategias orientadas a la creación de bancos de colecciones de muestras biológicas, procedentes de investigadores de la propia institución o de instituciones externas, al mismo tiempo que impulsaban el desarrollo de redes cooperativas conectadas por internet con el fin de disponer de registros de los recursos existentes sobre material de este tipo y proporcionar muestras a los investigadores que pudieran requerirlo, previa evaluación científica y ética de los proyectos (20-24).

La creación de bancos de muestras y datos y su integración en redes, respaldadas por instituciones acreditadas y apoyadas por la facilidad en la comunicación mediante internet, es un elemento clave en el desarrollo de este tipo de investigación y permitirá la ampliación de las redes nacionales a un ámbito internacional (25).

Como puede deducirse, el enfoque de las Enfermedades Raras en España es relativamente joven. La organización de un centro en el marco del ISCIII data de este mismo año (2002) y la aparición de este concepto en el marco de las prioridades de investigación de agencias de investigación, como el FIS, también data de finales del año 2001. La creación de una red epidemiológica específica para cubrir el trabajo del Programa de Investigación sobre Enfermedades Raras (PNIER) es algo necesario y pertinente, toda vez que la responsabilidad de la investigación epidemiológica recae en las Consejerías de Salud de las CCAA, que llevan años trabajando en los sistemas de información sanitaria. Si bien una red bajo el nombre de ER no ha existido hasta ahora, sí lo ha hecho bajo otros trabajos de colaboración entre administraciones sanitarias para otros temas epidemiológicos como información sobre enfermedades infecciosas, ambientales y cáncer en particular. Por ello la experiencia de colaborar y trabajar en red existe y solo es necesario aplicarla a este problema emergente de las ER, matizando en cada CCAA el enfoque más apropiado para los fines que se persiguen desde el conjunto del PNIER, que se lleva a cabo desde el CISATER.

La importancia de manejar la información que nos proporcionan algunos de los sistemas de información ya existentes en las diversas administraciones autonómicas y estatal, nos va a permitir enfocar ciertos problemas relativos a mortalidad evitable, número de enfermos ingresados y su distribución temporal y geográfica, así como toda una diversidad de orientaciones relacionadas con los estudios epidemiológicos descriptivos y generadores de hipótesis.

## PAPEL DE LA PEDIATRÍA

Muchas de estas enfermedades tienen su edad de presentación en la edad infantil por lo que la solución a muchos de los problemas comentados debería pasar por una especialidad como es la Pediatría. Son estos profesionales los que primero ven al paciente y a la familia, y por lo tanto los primeros en sospechar un diagnósti-

co, dirigir al paciente y acelerar la resolución al problema, o al menos paliarlo. Por ello, es preciso trabajar de forma consensuada entre el

CISATER y la AEP para definir un programa de actuación que permita disminuir la carga de enfermedad que soportan familiares y enfermos.

## NOTAS

1. Report of the National Commission on Orphan Diseases. Commission report Part I: Introduction. J. Rare Diseases. Vol II. March/April. 1996: 21-27
2. ORPHANET: <http://orphanet.infobiogen.fr/>
3. Centro Danés para Enfermedades Raras y Discapacidades: <http://www.csh.dk/>
4. Centro de Enfermedades Raras de Italia: <http://www.cnmr.iss.it/>
5. NORD.National-Organization-for-Rare-Disorders.: <http://www.rarediseases.org/cgi-bin/nord>
6. EURORDIS: European Organisation for Rare Diseases: <http://www.eurordis.org/>
7. DECISIÓN No 1295/1999/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 29 de abril de 1999. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 155/1. 22. 6. 1999
8. Inventario Provisional de Medidas e Incentivos Comunitarios y Nacionales para ayudar en la investigación, comercialización, desarrollo y disponibilidad de medicamentos huérfanos. [http://cisat.isciii.es/er/pdf/er\\_defes.pdf](http://cisat.isciii.es/er/pdf/er_defes.pdf)
9. Funded Projects in 2000: [http://europa.eu.int/comm/health/ph/programmes/rare/fundproj2000\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/health/ph/programmes/rare/fundproj2000_en.htm)
10. Community register of orphan medicinal products for human uses EU number list. <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm>
11. STOA Study. European Parliament. [http://www.europarl.eu.int/stoa/publi/167780/default\\_en.htm](http://www.europarl.eu.int/stoa/publi/167780/default_en.htm)
12. Points to consider on the calculations and reproting of prevalence of a condition for orphan designation. The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). London. 21.Nov.2001. [http://cisat.isciii.es/er/pdf/er\\_emea1.pdf](http://cisat.isciii.es/er/pdf/er_emea1.pdf)
13. OMIM(tm) Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
14. Taruscio D and Cerbo M. Rare Diseases: general principles, specific problems and public health policies. Ann Ist sup sanitá. vol 35,2- 1999, 237-244
15. González-Lamuño Leguina D, Lozano de la Torre MJ, García Fuentes M. Enfermedades complejas de baja prevalencia en pediatría. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 1998; 38:213-216
16. Portal de Enfermedades Raras del CISAT: <http://cisat.isciii.es>
17. Luengo Gómez S, Aranda Jaquotot MT, De la Fuente Sánchez M. Enfermedades Raras: Situación y demandas sociosanitarias. IMSERSO. 2001
18. Conde F, Pérez Andrés C. La investigación cualitativa en Salud pública. Rev Esp Salud Pública 1995; 69:145-149
19. HUGO Ethics Committee, Statement on benefit Sharing, 2000. <http://www.hugo-international.org/hugo/ethics.html>
20. Clayton E. W., Steinberg K.K., Khoury M.J., Thomson E., Andrews L., Kahn M.J.E., Kopelman M.L., and J.O. Weiss, Informed Consent for Genetic Research on Stored Tissue Samples, JAMA, 274, 22, 1995:1786-92.
21. International Society for Biologic Environmental Repositories. <http://www.isber.org>
22. Consejo de Europa (1997) Recommendation N° R (97) 5 on the Protection of Medical Data Art. 7.3
23. Knoppers B.M., Hirtle M., Lormeau S., Laberge C. and Laflamme M., Control of DNA Samples and Information, Genomics, 50, 1998:385-401.
24. Data storage and dna banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. <http://www.eshg.org/> EUROGAPPP Project 1999-2000. European Society of Human Genetics (ESHG)
25. Research and Technology Development beyond 2002 Sixth Framework Programme. <http://www.cor-dis.lu/fp6/eoi-instruments/>