LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, UN RETO PARA EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO

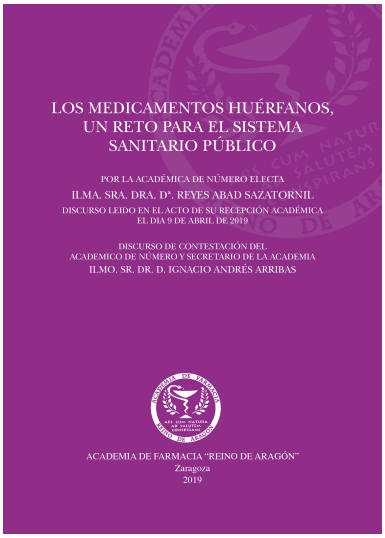
POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO ELECTA

ILMA. SRA. DRA. Dª. REYES ABAD SAZATORNIL

DISCURSO LEIDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DIA 9 DE ABRIL DE 2019

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADEMICO DE NÚMERO Y SECRETARIO DE LA ACADEMIA
ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2019



Edita:
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:
Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:
Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:
Z 580-2019

Sumario

Discurso de recepción académica
Mª Reyes Abad Sazatornil..... 7

Presentación y agradecimientos 9

LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, UN RETO PARA EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO

Las enfermedades raras..... 11
Concepto de enfermedad rara..... 11
Problemas de los pacientes con enfermedades raras..... 12

Los medicamentos huérfanos..... 13
Concepto de medicamento huérfano 13
Marco regulatorio para medicamentos huérfanos..... 13
Designaciones de medicamentos huérfanos en Europa..... 14
Los ensayos clínicos de medicamentos huérfanos 15
Autorizaciones de comercialización en Europa 18
Herramientas de autorización y acceso a los medicamentos huérfanos ... 19
Autorización condicional y en circunstancias excepcionales 19
Evaluación acelerada..... 20
Esquemas de desarrollo adaptativo..... 21
Acceso a medicamentos prioritarios..... 22
Uso compasivo..... 22

Resultados a medir en enfermedades raras..... 24
Biomarcadores..... 24
Resultados clínicos centrados en el paciente en enfermedades raras..... 24
Resultados comunicados por los pacientes..... 25

Resultados comunicados por observadores de los pacientes..... 26
Resultados comunicados por los clínicos..... 26

Acceso a los medicamentos Huérfanos en España. 27
Problemas en el acceso y financiación de los medicamentos huérfanos .. 31
Escasa evidencia sobre su eficacia y seguridad 31
Elevado coste 31
Impacto presupuestario 33
Selección del método adecuado para decidir financiación..... 34
Esquemas innovadores de financiación de medicamentos 38

Aportación de los Servicios de Farmacia a los pacientes con EERR..... 42
Evaluación y selección de medicamentos 42
Gestión y dispensación de medicamentos 44
Farmacotecnia 44
Atención farmacéutica al paciente con enfermedad rara 45
Incorporación de medidas de eficiencia en la gestión..... 46
Grupo de trabajo OrPhar-SEFH 48

Las asociaciones de pacientes con EERR..... 49

Desafíos futuros en el tratamiento de los pacientes con EERR..... 50
Necesidad de investigación 50
Especialización y trabajo en red 50
Necesidad de biobancos, bases de datos y registros de pacientes..... 51
Acceso pleno y equitativo de los pacientes a las terapias 51
Empoderamiento de los pacientes 52

Reflexión Final..... 53

Bibliografía..... 54

Anexo I..... 60

Discurso de contestación
Ignacio Andrés Arribas..... 67

A las mujeres más importantes de mi vida:
A la memoria de mi madre,
A mis hijas.

Discurso de recepción académica

Dra. Mª Reyes Abad Sazatornil

Académica de número electa

PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»,
Excelentísimos e ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,
Familiares, compañeros y amigos:

Es para mí un grandísimo honor poder optar a ser recibida como Académica en la Ilustre Academia de Farmacia «Reino de Aragón», y por ello quiero expresar, en primer lugar, mi agradecimiento a sus miembros, quienes me han considerado merecedora de tan alta distinción. Deseo manifestar que supone para mí una enorme satisfacción personal formar parte de ella, al mismo tiempo que reconozco la gran responsabilidad que representa. Particularmente deseo agradecer al Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés, compañero y amigo desde hace más de 30 años, haber aceptado realizar la contestación a mi discurso de ingreso.

En este momento tan emotivo de mi vida profesional, quiero expresar mi profunda gratitud a las personas e instituciones que, a lo largo de mi trayectoria profesional, han contribuido a que hoy pueda dirigirme a ustedes, si bien y para no extenderme demasiado será imposible que nombre a todas.

Mi agradecimiento a la Universidad de Navarra, donde realice los estudios de Licenciatura y donde pude confirmar una idea que mi madre ya me había inculcado desde que era muy pequeña y, es que la carrera de Farmacia es una de las más completas y bonitas que uno puede estudiar.

Mi trayectoria profesional se inició como farmacéutico interno residente en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, centro del que me marche al finalizar la residencia y al que regresé en 2005, después de varios años de experiencia laboral en otros hospitales, y en el que continúo actualmente, siendo desde 2008, Jefa de Servicio.

De los profesionales que he conocido en el hospital, quiero manifestar mi agradecimiento a la que ha sido mi maestra, Mercedes Mendaza, ella me transmitió el amor a la farmacia hospitalaria y me ayudo siempre, tanto en mi vida profesional como personal. También quiero mencionar a los compañeros del Servicio de

Farmacia, a Pablo y Ángela, excelentes personas y amigos con los que he tenido el honor de trabajar, y, cómo no, a mi compañero e ilustre Académico Ignacio Andrés, con el que he compartido muchos anhelos e ilusiones, al resto de farmacéuticos que fueron o son actualmente compañeros en el Servicio de Farmacia del Servet, porque todos ellos me han ayudado y han contribuido a mi desarrollo profesional y personal y a todos los residentes por ser un estímulo constante. A mis compañeras y amigas, Mª Dolores y Mª Jesús, por su ayuda y por su apoyo incondicional, siempre.

Por supuesto, no podía olvidarme de dos personas claves en mi trayectoria profesional, que son mis directoras de tesis, Mª Jose Rabanaque a la que agradezco su profesionalidad, dedicación, y su insistencia para que mi tesis fuera una realidad y a Herminia Navarro, amiga y compañera, por su disponibilidad y por ser mi estímulo en los momentos difíciles, además de por compartir conmigo su entusiasmo para mejorar la atención a los pacientes e impulsar el desarrollo del Servicio de Farmacia del Servet. También quiero mencionar a Natalia por su apoyo en el desarrollo de mi tesis y al Servicio de Reumatología y especialmente a Javier Manero, por su compañerismo y generosidad.

Mi agradecimiento a mis compañeros médicos del Servet por el trabajo en equipo que nos enriquece a todos y a mis compañeros médicos de los Hospitales Ruiseñores y Geriátrico San Jorge porque me ayudaron a mantener la ilusión profesional, a pesar de las dificultades de trabajar en hospitales muy pequeños.

A todos los equipos directivos con los que he trabajado porque siempre me han apoyado y facilitado el desarrollo de mi carrera profesional.

A Carlota y a Toñi, dos pilares indiscutibles del Servicio de Farmacia.

No podía olvídame de agradecer la colaboración de mis compañeros de otros Servicios de Farmacia, tanto a nivel autonómico como nacional, y especialmente a los pertenecientes al grupo de trabajo de enfermedades raras y medicamentos huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, grupo que he coordinado desde su creación en 2012 hasta el 2018 y al que sigo perteneciendo y que me ha permitido profundizar en el conocimiento del tema, objeto de mi exposición.

También quiero mencionar a mis amigos, parte muy importante en mi vida, que me acompañan en los buenos y en los malos momentos.

Y no deseo acabar sin expresar un emocionado recuerdo a mi familia, a mis padres ya fallecidos, que me dieron la vida y que con su ejemplo, sacrificio y amor han hecho posible que yo llegara hoy hasta aquí. A mi marido y a mis hijos, que son el motor de mi vida, por su constante apoyo y cariño y porque siempre están a mi lado.

A continuación pasaré a exponer el tema de disertación

LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, UN RETO PARA EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO

LAS ENFERMEDADES RARAS

Concepto de enfermedad rara

El concepto de Enfermedad Rara (ER) se acuña por primera vez a mediados de los años 80 en los Estados Unidos de Norte América (EE. UU.) y se presenta siempre estrechamente relacionado con el concepto de medicamento huérfano (MH). Ambos términos se desarrollan en paralelo y se dirigen a dar solución a los problemas que tienen las enfermedades de baja prevalencia.

La Unión Europea (UE) considera que una enfermedad es rara cuando no afecta a más de 5 personas de cada 10.000(1). Esta cifra, puede parecer insignificante pero, considerando los 28 países miembros equivale aproximadamente a 246.000 personas.

Se calcula que, actualmente, existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras (EERR) distintas que afectan entre un 6% y un 8% de la población, es decir, entre 27 y 36 millones de personas en la UE (1). Según estas estimaciones en España padecen una ER aproximadamente tres millones de personas.

Sin embargo, la definición de ER no es universal y depende de la legislación y las políticas adoptadas por cada región o país. Algunas de las definiciones se basan en el número de pacientes afectados, mientras que otras tienen en cuenta factores, tales como la gravedad de la enfermedad o la existencia de tratamientos adecuados. En EE. UU. una enfermedad es rara, si su prevalencia es <6,4 / 10.000, o afecta a < 200.000 habitantes en todo el país y en Japón si la prevalencia es <3,9 / 10.000(2).

Además, una enfermedad puede ser rara en una región, pero habitual en otra. Este es el caso de la talasemia, una anemia de origen genético, que es rara en el norte de Europa, pero frecuente en países del litoral Mediterráneo.

A día de hoy, no se dispone de una definición universal y consensuada. El programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes de 1999-2003(3), de la Comisión Europea, las definió como «aquellas que presentan peligro de muerte o de invalidez crónica, con una prevalencia tan baja que es necesario aunar esfuerzos de modo especial para velar por evitar una morbilidad o mortali-

dad perinatal o precoz importante, o una disminución considerable de la calidad de vida o del potencial socioeconómico del individuo.

Problemas de los pacientes con enfermedades raras

Dificultad diagnóstica

Las EERR suelen comportar una evolución crónica muy severa, pueden afectar a todos los órganos y los pacientes que las padecen presentan múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas y un alto nivel de complejidad clínica. La mayoría son de origen genético, pero el componente ambiental nunca puede ser excluido, ni tan siquiera en las enfermedades reconocidas como monogénicas (4).

Una de las principales dificultades a las que, en general, se enfrentan las personas con una ER es la consecución de un diagnóstico correcto en un plazo de tiempo aceptable. Las consecuencias del retraso diagnóstico pueden ser graves pues pueden privar a los pacientes de las intervenciones terapéuticas oportunas cuando existen, que podrían haber evitado el empeoramiento clínico, las secuelas físicas, y en ocasiones intelectuales y psicológicas y además, en el caso de las enfermedades genéticas, la ausencia de diagnóstico implica el desconocimiento del riesgo de tener más hijos afectados y privar a pacientes y familias del acceso al consejo genético.

En España, según la actualización 2016-17 del estudio ENSERio (Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España)(5), la mitad de las personas que conviven con una enfermedad rara ha sufrido un retraso en su diagnóstico. De ellas, el 20% ha tenido que esperar más de una década y un porcentaje similar entre 4 y 9 años.

En una proporción importante de las EERR, los signos pueden observarse desde el nacimiento o la infancia, como es el caso de la atrofia muscular espinal proximal, la neurofibromatosis, la osteogénesis imperfecta, la condrodisplasia o el síndrome de Rett. Sin embargo, en más del 50% de los casos aparecen durante la edad adulta, como sucede con la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la esclerosis lateral amiotrófica, el sarcoma de Kaposi o el cáncer de tiroides.

La complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva de las EERR, su importante morbi-mortalidad y los altos niveles de discapacidad que conllevan, dificultan el desarrollo de un proyecto vital normal, no solo a quienes las padecen sino también a sus familias, por lo que precisan un abordaje integral sociosanitario y requieren esfuerzos especiales y combinados, dirigidos a la prevención de la morbilidad, la mortalidad temprana o la reducción de la calidad de vida (6).

En este contexto, las enfermedades raras se convierten en un desafío para los sistemas de salud al conformar un conglomerado, en el que se entremezclan enfermedades bien conocidas y con posibilidad de tratamiento, con otras que son grandes desconocidas y en consecuencia de difícil abordaje (6).

LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Concepto de medicamento huérfano

El Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, define Medicamento huérfano (7) como aquel que:

- se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil habitantes en la UE o
- se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la UE no generaría suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria, y
- que no existe ningún método satisfactorio alternativo o, que de existir, el tratamiento propuesto aportaría un beneficio considerable.

Marco regulatorio para medicamentos huérfanos

Para apoyar el desarrollo de los medicamentos huérfanos (MMHH) se definió un marco legislativo específico. En 1983 en EE.UU. y en 2000 en la UE se aprobaron sendas regulaciones que incluían una serie de incentivos regulatorios para potenciar el desarrollo de los MMHH. Concretamente en Europa, el Reglamento nº 141/2000, además de fijar el procedimiento para declarar un fármaco como MH, estableció incentivos para fomentar la investigación, desarrollo y comercialización de dichos fármacos.

Los promotores que deseen solicitar la declaración de MH deberán hacerlo en cualquier fase del desarrollo del medicamento, antes de solicitar la autorización de comercialización. Posteriormente, si la solicitud es autorizada, es decir, el medicamento es designado huérfano, dispondrán de importantes incentivos, que son:

- Asistencia por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en la elaboración de protocolos de investigación.
- Procedimiento centralizado de autorización.
- Reducción de tasas para las solicitudes.
- Exclusividad comercial durante 10 años. Sólo se aprobará otro MH similar, para la misma indicación, si el titular de la autorización de comercialización inicial ha dado su consentimiento al segundo solicitante, o no puede suministrar suficiente cantidad del medicamento, o bien si el segundo solicitante puede demostrar que su medicamento es más seguro, más eficaz o clínicamente superior.

  El periodo de exclusividad se alarga dos años más si, con el medicamento, se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA, independientemente de que, al final, se obtenga o no la indicación en niños.
- Facilidad para acceder a financiación pública para la investigación.
- Incentivos adicionales para pequeñas y medianas empresas.

Designaciones de medicamentos huérfanos en Europa

Los incentivos regulatorios han dado resultados positivos, ya que han favorecido el incremento en el número de peticiones y de designaciones de MMHH (gráfico 1).

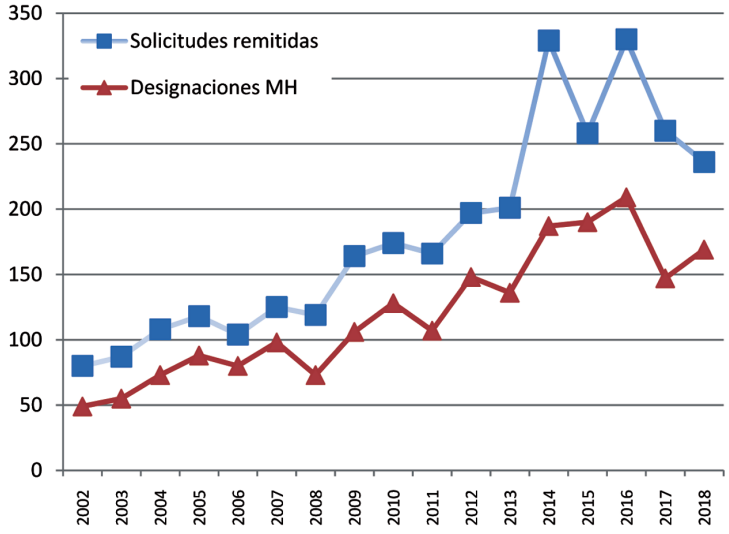


Grafico 1. Evolución de solicitudes y aceptaciones de medicamentos huérfanos por la Comisión Europea durante el periodo 2000-2018. Fuente: EMA.

La designación de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada ni implica necesariamente que el producto cumpla los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la autorización de comercialización. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo serán evaluados tras presentar la correspondiente solicitud de autorización de comercialización, evaluación que es realizada por el Comité de medicamentos para uso humano (CHMP) de la EMA. Una vez autorizada la comercialización por la Comisión Europea, es competencia de cada estado establecer las condiciones administrativas, de precio y de reembolso a nivel nacional, lo que puede originar inequidades en el acceso entre países (8, 9).

El área terapéutica en la que el COMP (Comité de medicamentos huérfanos de la EMA) ha emitido un mayor número de opiniones positivas de designación de MH, es el área oncológica. Concretamente de 2134 opiniones positivas en el periodo 2000-18, el 34% corresponden al grupo terapéutico L (antineoplásicos), el 14% al grupo M-N (sistema nervioso y muscoloesqueletico), y el 12% al grupo A (tracto alimentario y metabolismo) (10).

En relación a la prevalencia de la enfermedad, el 49% de las designaciones son para enfermedades con una prevalencia entre 1-3/10.000 habitantes, el 40%

para enfermedades con una prevalencia menor a 1/10.000 y tan sólo el 11% son para enfermedades con una prevalencia superior a 3/10.000 (10).

Los ensayos clínicos de medicamentos huérfanos

Generalmente, el desarrollo de un medicamento es un proceso largo, complejo, arriesgado y costoso. En el caso de los MMHH, las dificultades inherentes al desarrollo de fármacos se ven incrementadas por el escaso conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, la falta de modelos preclínicos específicos, el infradiagnóstico, el reducido número de expertos clínicos y la dificultad de realizar ensayos clínicos por el reducido tamaño muestral o la falta de variables clínicas validadas. Todo ello, eleva tanto la inversión necesaria para desarrollar un nuevo tratamiento como la incertidumbre asociada a su eficacia. Además, las empresas deberán recuperar la inversión realizada en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) con ventas a un número muy reducido de pacientes, antes de que expire la correspondiente patente.

Normalmente, en un experimento clínico estándar, el número de sujetos analizados debe ser lo suficientemente grande como para alcanzar una diferencia en los resultados clínicos que sea estadísticamente significativa. Para calcular el tamaño muestral se debe tener en cuenta la frecuencia esperada del desenlace en el grupo de interés y en el grupo control, la probabilidad de que ocurra un error aleatorio y la diversidad de la población a estudiar, requiriéndose menos sujetos si la enfermedad tiene un comportamiento más homogéneo.

Sin embargo, realizar un ensayo clínico (EC) para un medicamento huérfano supone dificultades de diversa índole. Dada la baja prevalencia de la enfermedad a tratar, la muestra estará previsiblemente compuesta por pocos sujetos. Por lo tanto, habrá una alta probabilidad de que la muestra no sea representativa de la población a estudiar, especialmente si existe una elevada variabilidad entre los sujetos. Además la significación estadística de los resultados puede verse afectada, no pudiendo demostrarse un efecto que realmente existe.

La realización de ensayos clínicos (EECC) que puedan demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos se ve dificultada, no solo por la escasez de casos disponibles y su dispersión geográfica, lo que influye en el coste del ensayo, sino también por el desconocimiento del curso natural de muchas enfermedades. Este hecho, dificulta saber si los cambios en el cuadro clínico del paciente se deben al efecto del tratamiento o al curso de su enfermedad.

Por estas razones, los estudios clínicos en enfermedades raras no siempre logran el nivel de evidencia que alcanzan los estudios con muestras más grandes y pacientes más uniformes.

La aprobación de un fármaco, generalmente se basa en un ensayo en fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado, considerado con frecuencia el estándar de referencia, sin embargo, puede ser particularmente difícil utilizar este tipo ensayos en MMHH. Picavet y colaboradores (11) revisaron la evidencia de los 64 MMHH autorizados por la EMA en 2012 para 78 indicaciones en EERR

para lo cual analizaron los 117 estudios principales de dichos fármacos. De estos estudios, menos del 20% incluyeron variables robustas, sólo el 65% fueron aleatorizados, el 69% presentó un brazo control y la mitad fueron ciegos e incluyeron estudios de búsqueda de dosis, de manera previa al ensayo pivotal (55%), una minoría (26,9%) incluyeron variables de calidad de vida. El tamaño muestral fue insuficiente en más del 50% de los estudios analizados y la duración de los mismos fue, a menudo, demasiado corta en relación con la historia natural de la enfermedad. Los autores concluyeron que los estudios pivotales, que son la base para la autorización de comercialización de los MMHH, son un motivo de preocupación, ya que exhiben defectos en su metodología y en la selección de variables y presentan deficiencias en su exposición que complican la interpretación de los mismos.

También Pontes y colaboradores (12) encontraron importantes incertidumbres en la evidencia de los 125 MH autorizados por la EMA entre 1999 y 2014, pues si bien el 88% (110/125) de las autorizaciones se basó en EECC, el 10% (13/125) se autorizaron a pesar de que los ensayos pivotales habían sido negativos. Un tercio de los ensayos (53/159) no incluyó un brazo de control, el 31% (50/159) no usó asignación al azar, la mitad de los ensayos (75/159) fueron abiertos y el 75% (119/159) emplearon variables subrogadas como principales. El tamaño de la población expuesta en el momento de la autorización fue de 190,5 (±202,5) pacientes, tamaño considerado inferior al necesario para la identificación de las reacciones adversas clínicamente relevantes.

Soluciones propuestas para paliar los problemas del reducido tamaño muestral de los EECC en EERR

Se han propuesto distintas soluciones para tratar de paliar el problema del reducido tamaño muestral de los ensayos de MMHH, que pasan por la elección de un diseño alternativo o por el uso de variables alternativas (por ejemplo, subrogadas). Algunos autores también proponen ajustar los ensayos, por ejemplo eligiendo una mayor duración del estudio para captar un mayor número de eventos o centrarse en los sujetos con más riesgo (13).

La EMA ha editado una *Guía sobre ensayos clínicos en poblaciones pequeñas* (14), en ella insiste en que no existen métodos específicos para diseñar, desarrollar o analizar ensayos clínicos en EERR y las pautas aplicables a los ensayos en enfermedades comunes también les son aplicables, pero sí que existen enfoques para aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos en poblaciones pequeñas y en situaciones donde no es posible obtener evidencia de la eficacia y seguridad a través de un ensayo clínico controlado y aleatorizado. En estas situaciones, la autoridad regulatoria puede aceptar diferentes enfoques siempre que se asegure que los intereses de los pacientes están protegidos.

Las variables ideales son las denominadas duras y clínicamente relevantes, como curación o supervivencia, pero se pueden aceptar variables subrogadas, si éstas están plenamente justificadas y su relación con la eficacia clínica está clara para poder evaluar la relación beneficio-riesgo.

Los controles y los grupos de comparación son muy importantes, dado que su ausencia compromete la fiabilidad de los estudios. La situación ideal en el desarrollo de un tratamiento es un ensayo clínico comparativo con comparador activo, pero si esto no es posible se puede considerar placebo como comparador y si este no es adecuado se podrá considerar el mejor estándar de cuidado. Cuando el comparador no ha demostrado evidencia, el fármaco en estudio deberá demostrar superioridad.

Los registros de pacientes pueden proporcionar información importante sobre el curso natural de la enfermedad y pueden ayudar en la evaluación de efectividad y seguridad de los fármacos. Además, tales registros pueden usarse como una fuente para controles históricos.

En la guía también se insiste en la necesidad de evitar los sesgos biológicos, siendo uno de ellos la pérdida de seguimiento de los pacientes, y se recogen diversas consideraciones estadísticas relativas al diseño de los estudios y al análisis de los datos.

Algunos de los diseños de ensayos propuestos para MMHH son (15):

- ✓ Aleatorización con emparejamiento o estratificación: emparejando o estratificando a los sujetos por sus factores pronósticos se disminuye la variabilidad y así el tamaño muestral necesario.
- ✓ Ensayos cruzados: los mismos pacientes reciben el tratamiento y el control en diferentes secuencias. El tamaño muestral se reduce al actuar cada paciente como su propio control y al reducir la variabilidad debida a factores del sujeto.
- ✓ Ensayos adaptativos: también llamados «apostar por el que va ganando». Consisten en ir evaluando los resultados y asignar más pacientes al grupo que mejores resultados obtiene para alcanzar más rápidamente la significación estadística.
- ✓ Ensayos secuenciales: se podrían llamar «irse cuando vas ganando» consisten en ir analizando los resultados y parar el ensayo cuando se alcanza una determinada significación estadística según una regla predeterminada.
- ✓ Ensayos en un solo paciente: un paciente recibe alternativamente en una secuencia aleatoria el tratamiento y el control y se evalúan los resultados de cada uno.
- ✓ Ensayos con controles históricos: administrar el tratamiento a todos los pacientes incluidos y comparar los resultados con los de pacientes que sufrieron la enfermedad y fueron seguidos en un tiempo anterior.

Todos estos diseños tienen sus inconvenientes: los «cruzados» y los de «un solo paciente» sólo sirven para evaluar respuestas que se produzcan en poco tiempo. Los «adaptativos» y «secuenciales» rompen el cegamiento por parte de los evaluadores y en general incrementan la complejidad de análisis y la probabilidad de obtener conclusiones espurias.

Para el análisis puede ser útil la utilización de métodos bayesianos que permiten incorporar información obtenida fuera del ensayo.

Por otro lado, si ya es difícil estudiar la eficacia de medicamentos para enfermedades raras, aún lo es más la seguridad. En el momento de la comercialización, generalmente hay muy pocos datos para valorar el balance beneficio-riesgo, lo que hace imprescindible la existencia de programas de seguimiento postautorización.

Autorizaciones de Comercialización de medicamentos huérfanos en Europa

Se otorgan muchas designaciones de MMHH, pero solo un pequeño número de ellos se autorizan, porque la designación de huérfano se solicita al principio de la fase de investigación y muchos de estos posibles MMHH no completarán su desarrollo clínico. La evolución del número de MMHH autorizados en Europa demuestra que el reglamento ha sido un éxito en incentivar a las empresas farmacéuticas a desarrollar este tipo de medicamentos. Sin embargo, este dato es sólo una medida parcial del avance producido, ya que el acceso efectivo de los pacientes a los tratamientos disponibles sigue siendo, en muchos casos, limitado de modo que no se traduce en un aumento efectivo de su esperanza y/o de la calidad de vida.

En el gráfico 2 se puede observar como las peticiones de designación de MH son muy elevadas, pero de ellas sólo una parte consigue dicha designación y, de las mismas sólo llegan a comercializarse una pequeña proporción, así en 2018 de 236 peticiones, recibieron la designación de huérfanos 169 y de autorización de comercialización tan sólo 22.

En el gráfico 3 se muestran los grupos terapéuticos (GT) de los 164 MMHH a los que se les ha autorizado la comercialización en Europa en el periodo 2000-2018

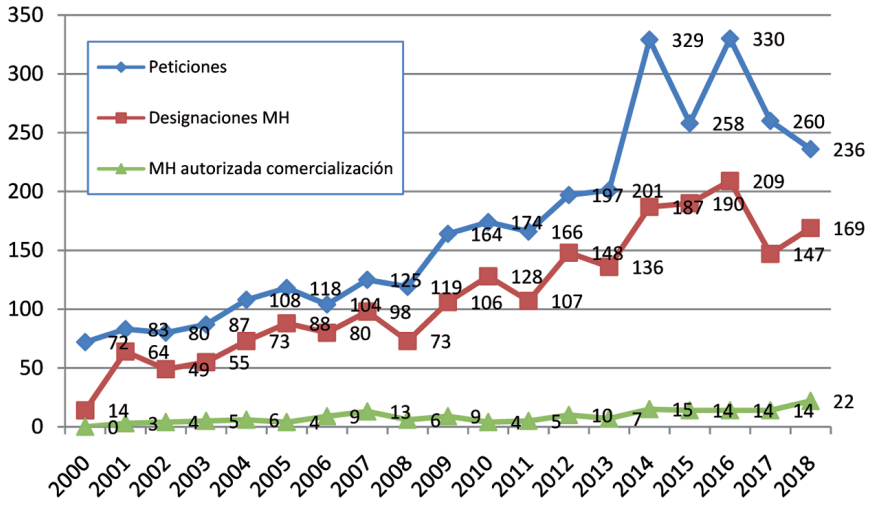


Gráfico 2. Evolución de las peticiones, designación y autorizaciones de comercialización de MMHH en la UE en el periodo 2000-18. Fuente: EMA(10).

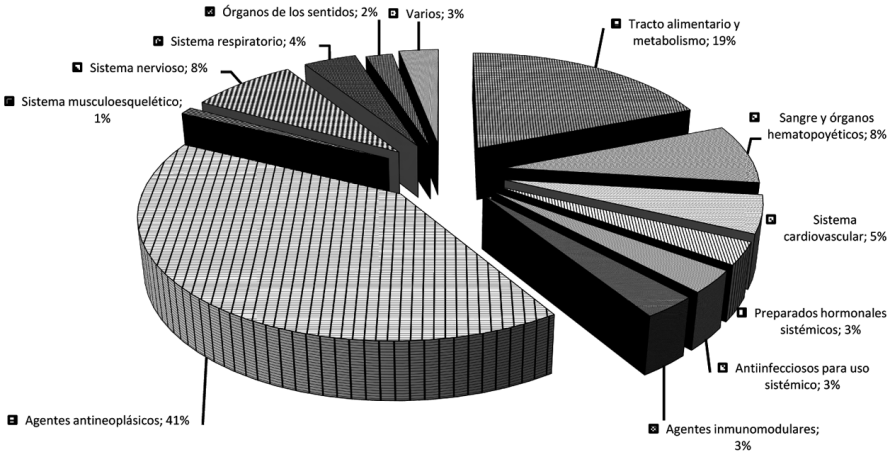


Grafico 3. Grupos terapéuticos de los medicamentos a los que se les ha autorizado la comercialización en Europa en el periodo 2000-2018. Fuente EMA(10).

Herramientas de autorización y acceso a los medicamentos huérfanos

Autorización condicional y autorización en circunstancias excepcionales

Ambos tipos de autorización se utilizan para autorizar medicamentos precozmente, con menos datos de los que habitualmente serían requeridos en circunstancias en las que el beneficio excede los riesgos. La autorización de comercialización de un medicamento por parte de la EMA, en función del nivel de evidencia aportado, puede ser:

- Autorización normal o estándar
- Condicional
- Bajo circunstancias excepcionales

Autorización normal o estándar: cuando se aporta evidencia completa sobre la eficacia, seguridad y calidad del medicamento en cuestión.

Condicional: cuando la información sobre el fármaco no está completa. La compañía está obligada a la realización de estudios adicionales y la autorización se renueva anualmente hasta que se hayan completado los estudios y, entonces, pasa a tener una autorización normal.

La autorización condicional siempre se concede por el CHMP (no a solicitud del titular del medicamento) y tiene cuatro requerimientos (16):

a) que la relación beneficio/riesgo sea positiva,

b) que el solicitante esté en disposición de proporcionar datos completos de ensayos clínicos,

c) que se trate de una necesidad médica no cubierta,

d) que el beneficio para la salud pública supere los riesgos.

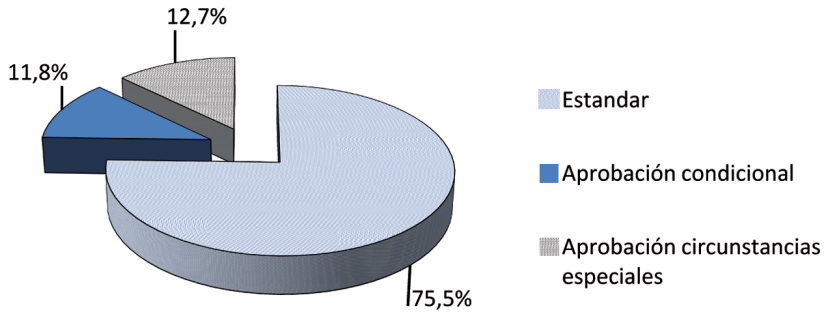


Grafico 4. Tipo de aprobaciones de medicamentos huérfanos en Europa. Fuente: EMA.

Una autorización condicional está sujeta al cumplimiento de obligaciones específicas por parte del titular (presentación de resultados de ensayos clínicos en marcha, estudios de seguridad, registros, etcétera) que tienen que ser publicadas y son revisadas anualmente. Cuando se considera que los datos están completos, la autorización deja de estar condicionada y se concede una autorización completa.

Bajo circunstancias excepcionales: cuando el solicitante puede demostrar que no es posible suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento para el que se solicita la autorización. Suele estar motivado por la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el limitado conocimiento científico en el área de que se trate o por consideraciones éticas involucradas en la recopilación de esos datos. La información se revisa anualmente para reevaluar el balance beneficio-riesgo.

Cuando se concede la «autorización condicional», se prevé que en un tiempo relativamente breve se generen suficientes datos clínicos para conseguir una autorización normal. En el caso de las autorizaciones por «circunstancias excepcionales» no se espera que eso sea posible.

Como ya se ha mencionado, con frecuencia los ensayos clínicos de los MMHH son ensayos con un número muy reducido de pacientes, muy heterogéneos, sin alternativas terapéuticas válidas que sirvan como comparador y con escaso seguimiento y duración, lo que dificulta la obtención de evidencia científica, suficiente sobre sus resultados. Esto conlleva que un gran número de los medicamentos huérfanos se encuentren comercializados en «condiciones especiales». Concretamente de los 110 medicamentos huérfanos, que tienen autorizada su comercialización en la Unión Europea a fecha 15-2-2019, 13 presentan una aprobación condicional y 14 bajo circunstancias excepcionales, como se puede observar en el gráfico 4.

Para la EMA este tipo de autorizaciones son una herramienta relevante para acelerar el acceso a la innovación terapéutica.

Evaluación acelerada

El Reglamento (CE) Nº726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, establece en su artículo 14, que en el caso de medicamentos de

uso humano que tengan un interés importante desde el punto de vista de la salud pública y, en particular, desde el punto de vista de la innovación terapéutica, el solicitante podrá pedir, en el momento de presentar la solicitud de autorización de comercialización, la aplicación de un procedimiento acelerado de evaluación. Dicha solicitud será debidamente motivada (16).

La evaluación de una solicitud de autorización de comercialización a través del procedimiento centralizado, en la EMA, puede tardar hasta 210 días, sin contar las interrupciones motivadas por la solicitud de información adicional. En el caso de una evaluación acelerada, este tiempo puede reducirse a 150 días, si el solicitante lo justifica adecuadamente.

Esquemas de desarrollo adaptativo

Uno de los retos más importantes para la Sociedad en el ámbito de los nuevos MMHH es que se puedan desarrollar con rapidez, sin menoscabar la confianza en su seguridad clínica. El momento adecuado para autorizar la comercialización de un medicamento debería ser aquél que ni demorara innecesariamente su acceso a los pacientes, ya que puede suponerles una ventaja relevante de salud, ni tampoco los expusiera a un balance de beneficios y riesgos todavía demasiado incierto.

En 2014, la EMA lanzó su programa piloto de licencia adaptativa, que es la aprobación rápida de un medicamento para una población de pacientes restringida sobre la base de pequeños estudios clínicos iniciales. Tras la primera aprobación le siguen adaptaciones progresivas de la autorización para ampliar el acceso al medicamento para una población más amplia en base a los datos recogidos de su uso en el mundo real y de estudios adicionales.

La industria farmacéutica y otros grupos de presión promueven un «cambio de paradigma» que permita la aprobación de nuevos medicamentos solamente sobre la base de resultados preliminares, para recoger la información sobre efectos beneficiosos y perjudiciales después de la comercialización y tras el uso clínico.

Según Cesar Hernández, Jefe de Departamento de medicamentos de uso humano de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (16), el objetivo es encontrar una vía progresiva para desarrollar productos a través de un diálogo precoz que involucre a todas las partes interesadas. Los productos candidatos deberían cumplir con la posibilidad de tener un plan de desarrollo iterativo (empezar en una subpoblación bien definida y ampliarla, o bien poder optar a una autorización de comercialización condicional basada, por ejemplo, en variables subrogadas que luego se confirmen en variables más robustas).

En este tipo de autorizaciones, debe existir la posibilidad de complementar, con datos de práctica clínica real, los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos. Los esquemas de desarrollo adaptativo requieren necesariamente de una asesoría científica paralela de la EMA. y que los medicamentos estén destinados a una necesidad médica no cubierta.

Estos esquemas son un nuevo modelo de autorización de forma gradual, si bien plantean dudas importantes como quién y cuánto se pagará por un medicamento que aún no está autorizado, si el precio será condicional o no, es imprescindible que no se reduzcan los estándares de seguridad (se acepta incertidumbre en eficacia pero no menos seguridad), si la eventual disminución en los costes de desarrollo se traslada a los costes finales del producto, si es posible controlar el uso fuera de indicación de este tipo de productos, en qué medida los datos de práctica clínica real (*real world data*) pueden sustituir a los de ensayos clínicos y cómo se van a trasladar a la regulación de los mismos.

Este proceso de aprobación ha recibido importantes críticas por parte de científicos y académicos de reconocido prestigio, advirtiendo de los serios riesgos que pueden suceder si se siguen debilitando las garantías científicas de los nuevos medicamentos sin un estricto control regulador (17).

Acceso a medicamentos prioritarios

En 2016, la EMA anuncio la creación del programa PRIME (Medicamentos Prioritarios). Se trata de un programa para mejorar el apoyo para el desarrollo de medicamentos dirigidos a una necesidad médica no cubierta. A través de PRIME, la EMA ofrece un apoyo temprano y proactivo a los desarrolladores de medicamentos para optimizar la generación de datos sólidos sobre los riesgos y beneficios y permitir una evaluación acelerada del mismo, lo que facilitará que los pacientes puedan beneficiarse lo antes posible con terapias que pueden mejorar significativamente su calidad de vida.

En los dos primeros años de funcionamiento del programa PRIME, de las 36 solicitudes aprobadas, 30 de ellas eran para medicamentos destinados a tratar EERR. Dos de los MMHH que se han autorizado a través de esta vía son Tisagenlecleucel (Kymriah®) y Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®).

Uso compasivo

En la actualidad, hasta que un nuevo medicamento alcanza el mercado, la única forma que un paciente tiene para ser tratado con él es su inclusión en un EC o mediante un uso compasivo.

Las enfermedades raras son uno de los ámbitos en los que más se investiga en España, tanto para el desarrollo de medicamentos huérfanos como de otro tipo que permitan su tratamiento. Así, según datos del Registro Español de Estudios Clínicos (18) desde el 1/1/2017 al 31/12/2018, se autorizaron en España 294 ensayos clínicos en enfermedades raras de un total de 1580 ensayos clínicos (18,6%), estando en ese periodo en fase de reclutamiento de pacientes 170 ensayos de un total de 887 (19,2%).

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio (19), por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios recoge, en el artículo 24, la posibilidad de uso compasivo de medicamentos para atender necesidades especiales de tratamiento de situaciones

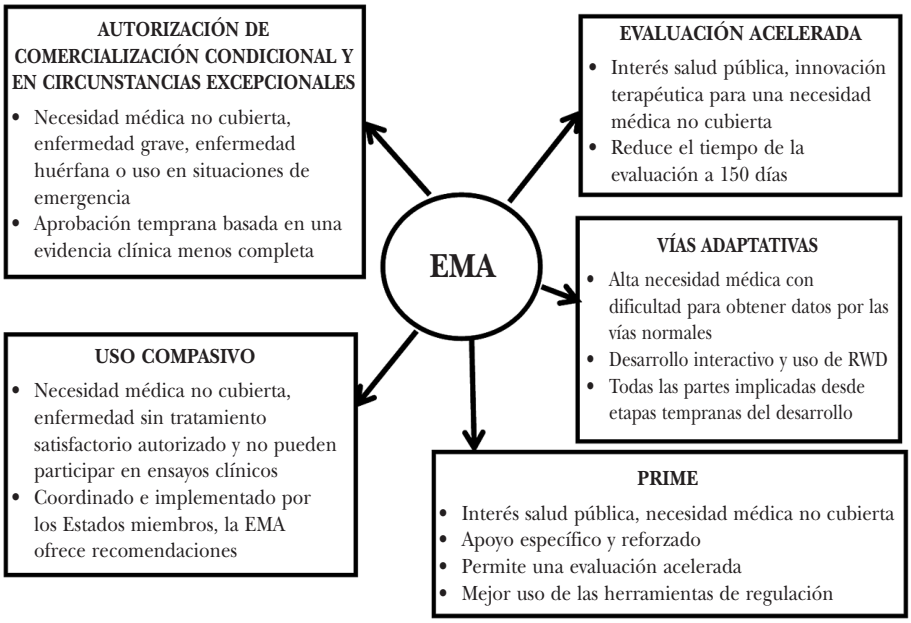


Figura 1. Herramientas de autorización y acceso de los medicamentos huérfanos.

clínicas de pacientes concretos y la posibilidad de importar medicamentos no autorizados en España, siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados, cuando esta importación resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas, por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta.

Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (20), el uso compasivo de medicamentos en investigación permite la utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos. El acceso podrá efectuarse mediante autorización de acceso individualizado o autorizaciones temporales de utilización.

El uso compasivo no debe sustituir los ensayos clínicos como *gold* estándar para generar conocimiento, pero puede complementarlos en ciertos casos.

Datos de la AEMPS (16) muestran que un total de 740 pacientes recibieron MMHH no autorizados o autorizados, pero pendientes de una decisión de precio/financiación dentro de los programas de uso compasivo a lo largo de 2014-2015. Casi el 70% (n=514) de los usos compasivos autorizados lo fueron en pacientes con cáncer.

RESULTADOS A MEDIR EN ENFERMEDADES RARAS

Para determinar la eficacia y la seguridad clínica de un medicamento, los resultados de un ensayo clínico deben reflejar «medidas de resultado», o también llamadas «resultados finales» o de forma simplificada «resultados». Técnicamente, en inglés, estos parámetros se conocen como *outcomes* o *endpoints*.

Los resultados de los ensayos clínicos pueden ser de los siguientes tipos:

Biomarcadores

Los biomarcadores son un herramienta emergente en el desarrollo clínico de un fármaco (21). Se distinguen 4 tipos: subrogado, farmacodinámico, predictivo y pronóstico. La identificación de los biomarcadores adecuados puede mejorar el desarrollo de los fármacos, reduciendo el tiempo y el tamaño muestral de los ensayos clínicos. Al usarse como variable de resultado subrogada, los biomarcadores pueden utilizarse para predecir resultados en salud y ayudar en la toma de decisiones regulatorias.

En situaciones donde la determinación de variables clínicas no es posible, tales como enfermedades con progresión muy lenta, con daño irreversible en el momento del inicio de los síntomas o en enfermedades con eventos muy poco frecuentes, los cambios en un biomarcador pueden ser una alternativa a una variable clínica.

En enfermedades graves o que pongan en peligro la vida, la aprobación acelerada o condicional de un medicamento puede basarse en un biomarcador, siempre que los reguladores consideren que predice de manera razonable el beneficio de los pacientes, lo que puede conducir a que el medicamento esté disponible antes de que se complete el estudio pivotal que incluya una variable clínica (22).

Resultados clínicos centrados en el paciente en enfermedades raras

Las terapias para EERR deben desarrollarse para tratar pacientes, y no solo su enfermedad, y por lo tanto, la capacidad de conseguir resultados que reflejen los beneficios reales desde la perspectiva del paciente es muy importante.

La evaluación de resultados clínicos centrados en el paciente (PCO, por su nombre en ingles *Patient-Centered Outcomes*) permite traducir la atención o el beneficio del tratamiento observado en una medida «interpretable» del beneficio percibido por el paciente.

Existen diferentes formas de evaluación de los resultados clínicos:

- Resultados comunicados/informados por el paciente (PRO, *Patient Reported Outcomes*)
- Resultados comunicados por el clínico (ClinRO, *Clinical Reported Outcomes*)
- Resultados comunicados por el observador (ObsRO, *Observer Reported Outcomes*)

- Resultados del estado funcional (PerfO, *Performance Outcomes*).

Todas las medidas de resultados clínicos centradas en los pacientes (MPCO) pueden ser utilizadas para evaluar el beneficio del tratamiento, que en definitiva hace referencia a cómo se siente el paciente, cuál es su estado funcional y su supervivencia. Centrar los ensayos clínicos en los pacientes, significa que estén diseñados para medir lo más relevantes para los mismos.

Resultados comunicados por los pacientes

Los pacientes evalúan directamente sus síntomas, estado de salud o calidad de vida sin la interpretación de un médico (23). Supone la recogida de información directamente proporcionada por los pacientes en relación a su estado de salud.

Estas evaluaciones subjetivas pueden referirse a cualquier aspecto del estado de salud, incluyendo signos y síntomas, capacidad funcional física, estado psicológico, capacidad funcional social, bienestar general, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), percepciones del tratamiento, satisfacción del paciente (con el tratamiento, con la atención recibida, con la comunicación profesional), utilidades, adherencia al tratamiento, etc. (24).

Diferentes entidades han desarrollado guías con estándares para el desarrollo, evaluación, implementación y análisis de las medidas de resultados comunicados por los pacientes (MPRO). Entre ellas podemos mencionar agencias reguladoras (25), asociaciones profesionales como la *International Society for Quality of Life Research* (ISOQOL) (26) y la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (23).

Los instrumentos de medición de los PRO se utilizan en los ensayos clínicos de medicamentos nuevos por alguna de las siguientes razones (27):

- Algunos de los efectos de los tratamientos, como el alivio del dolor, sólo son conocidos por el paciente, ya que no hay medidas observables o físicas relacionadas con el resultado.
- Los pacientes proporcionan una perspectiva única de la efectividad del tratamiento. Mediante instrumentos de medida de los PRO se puede conocer qué quieren y qué esperan los pacientes de un determinado tratamiento y qué resultado es realmente importante para ellos.

Con las EERR nos encontramos con la dificultad que entraña diseñar una medida de resultados comunicados por los pacientes (MPRO) específica para cada una de ellas o validar los cuestionarios genéricos ya existentes, para cada enfermedad, lo que se traduce en escasez de MPRO validadas (28).

Dentro de las MPRO, la medida de la CVRS se considera una de las medidas fundamentales. Se puede definir como la percepción individual del impacto de una enfermedad, discapacidad o síntoma sobre los dominios somáticos, sociales, psicológicos y físicos del funcionamiento y del bienestar (29).

Para medir la CVRS se utilizan generalmente cuestionarios con varias dimensiones (física, social, emocional, cognitiva, laboral, síntomas, efectos secunda-

rios…). Estos cuestionarios se pueden clasificar en genéricos (SF-36, EQ-5D, NHP) o específicos para una enfermedad determinada o síntoma (25). Los cuestionarios genéricos tienen la ventaja de permitir comparar con otras enfermedades, pero generalmente les falta sensibilidad para evaluar determinados aspectos de una enfermedad particular, por lo que se suele preferir el uso de instrumentos específicos para este objetivo.

Resultados comunicados por observadores de los pacientes

En las EERR es frecuente que los pacientes no puedan responder a las preguntas para valorar los PRO porque sean demasiado jóvenes o por las alteraciones físicas y cognitivas, asociadas a muchas de las enfermedades. En estas situaciones, se puede recoger la información de forma indirecta a través de observadores (padres, cuidadores, otras personas) que tengan un conocimiento directo del estado funcional, de los síntomas y signos y del comportamiento del paciente en relación con su enfermedad. Para ello se utilizan *observer reported outcomes* (ObsROs) (23, 30).

Resultados comunicados por los clínicos

Los resultados comunicados por los clínicos (*clinician reported outcomes*-ClinRO) no poseen una definición formal hasta la fecha, sin embargo, el grupo de trabajo de ISPOR en su informe sobre buenas prácticas de investigación en la evaluación de resultados clínicos (23) los define como «evaluación determinada por observadores con capacitación y entrenamiento profesional relevante para la medición. La evaluación de los ClinROs puede ser llevada a cabo por un profesional sanitario, que podrá no ser un médico, siempre que este haya recibido entrenamiento especializado para evaluar el estado de salud de los pacientes.

Los ClinROs serán especialmente prácticos cuando los pacientes no pueden evaluar los síntomas o el funcionamiento de su vida diaria y/o cuando se requiere un juicio clínico para realizar la evaluación.

Los tipos de ClinROs no son diferentes en el ámbito de las EERR versus las comunes, e incluyen lecturas, escalas, y evaluaciones globales (31).

Las lecturas son resultados definidos claramente que pueden observarse e informarse de una manera dicotómica (p. ej.: sí/no, presencia/ausencia). Las escalas son categóricas o medidas continuas, en las cuales la evaluación tiene al menos tres niveles posibles que generan puntaciones que representan el (los) concepto (s) de interés.

Antes de usar las diferentes escalas en una población determinada, estas han tenido que ser validadas en dicha población, ya que las características ambientales, culturales idiomáticas etc… no son iguales en todos los países. Son muy numerosas las escalas utilizadas en las EERR, y como ejemplo de ellas señalaremos tres escalas validadas en España para enfermedades neuromusculares:

✓ Escala funcional motora de Hammersmith (HFMS) utilizada en niños con atrofia muscular espinal tipo II.

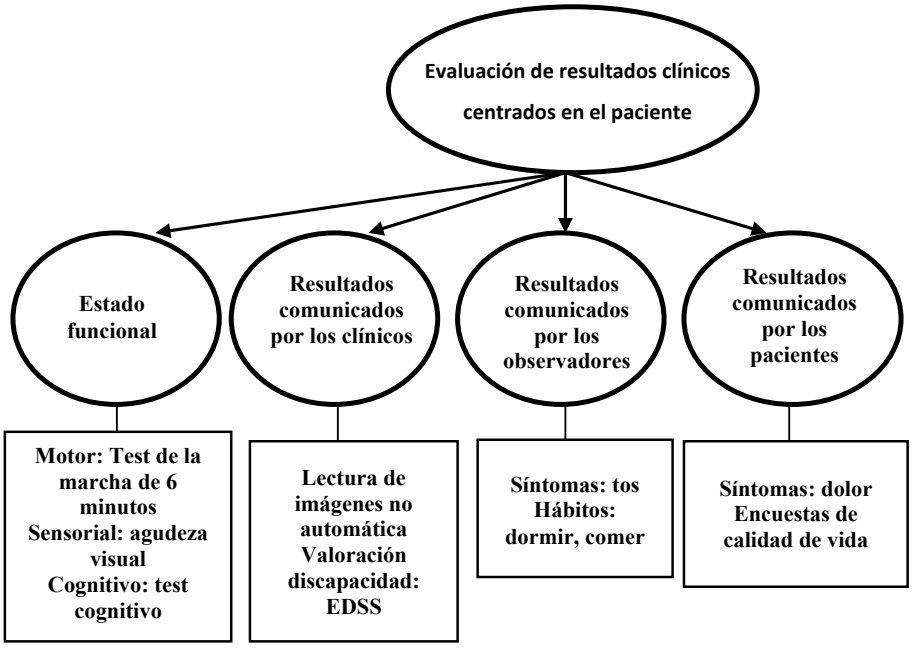


Figura 2. Tipos de resultados clínicos entrados en el paciente.

✓ Escalas de Egen Klassifikation (EK) y Egen Klassifikation 2 para evaluar la capacidad funcional de niños y adultos con Atrofia Muscular Espinal y Distrofia Muscular de Duchenne.

Las evaluaciones globales clínicas, son evaluaciones basadas en general en el juicio clínico del estado de salud global del paciente o de un aspecto, de su estado de salud, para el cual no hay una variable bien definida o ni siquiera está definida.

La mayoría de los ClinROs son evaluaciones indirectas del beneficio de un tratamiento pero a pesar de ello son de gran valor, siempre que exista una relación, claramente definida, entre los mismos y los resultados en salud de los pacientes.

En el figura 2 se presentan los distintos tipos de resultados clínicos centrados en el paciente y uno o varios ejemplos de cada grupo.

ACCESO A LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN ESPAÑA

En Europa, la designación y autorización comercial de los MMHH, ya hemos visto que se produce mediante proceso centralizado, pero su comercialización y reembolso público son responsabilidad de los distintos Estados miembros. En la figura 3, pueden observarse las etapas del proceso de comercialización de un medicamento en un País Europeo.

Este procedimiento, ha dado lugar a diferencias importantes entre países que han sido puestas de manifiesto por distintos autores. Así, Zamora y cola-

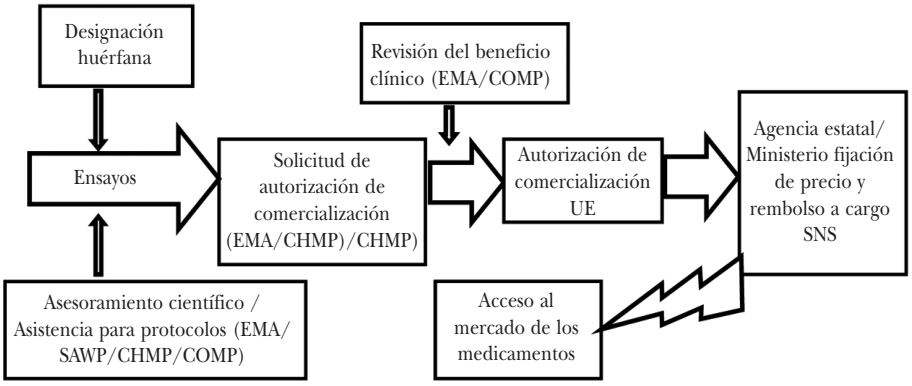


Figura 3. Procedimiento de comercialización de medicamentos en los Países Europeos.

boradores (32) analizaron y compararon la disponibilidad y el acceso a medicamentos huérfanos en Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España. El estudio analiza los 143 medicamentos o indicaciones huérfanas autorizadas por la Unión Europea, desde la entrada en vigor del Reglamento (CE) nº 141/2000. Los países con mayor accesibilidad son Alemania y Francia, con una disponibilidad superior al 90% y 80% respectivamente. En los demás países, el sistema sanitario reembolsa entre el 30% y el 60% de los MMHH. En Inglaterra, menos del 50% de los medicamentos autorizados son financiados de forma rutinaria por el sistema sanitario. Los restantes son adquiridos directamente y puestos a disposición de los pacientes a través de otras rutas menos directas, como es el *Cancer Drugs Fund*

En términos de tiempo entre autorización y decisión de reembolso, en Alemania, el reembolso se concede automáticamente a todos los medicamentos que reciben una autorización de comercialización, inmediatamente después de su autorización. En los otros países, el plazo más corto entre la autorización y la decisión de reembolso se observa en Francia e Italia (32)

En el gráfico 5 se muestra el nivel de acceso y reembolso de distintos MMHH en seis países europeos (33) y en el gráfico 6 el tiempo desde la autorización de comercialización hasta la financiación (32).

Tras la autorización de comercialización del medicamento por la Comisión Europea, en España está garantizada la autorización por la AEMPS (si el comercializador así lo desea), pero es necesario un proceso de negociación y fijación de precio, entre el laboratorio y el Ministerio de Sanidad, para el fármaco pueda ser utilizado en el Sistema Sanitario Público.

Desde mayo de 2013 el proceso de comercialización y fijación de precios se inicia con la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico (IPTs).

Los IPTs son informes elaborados mediante un sistema de evaluación en red, coordinados por la AEMPS, y en los que participan todas las Comunidades autónomas.

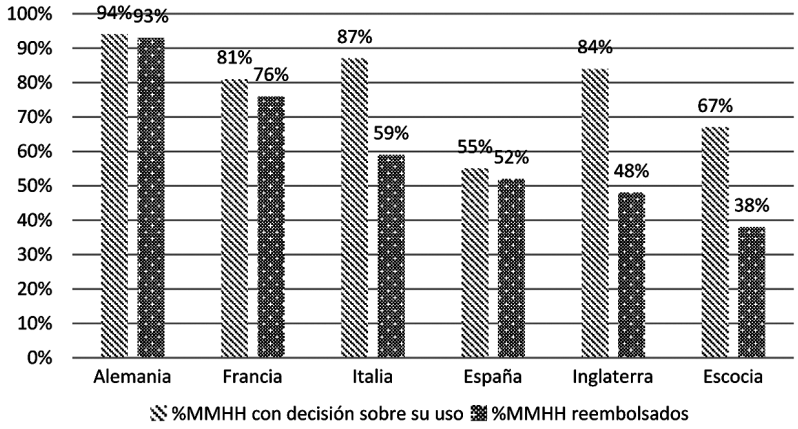


Gráfico 5. Nivel de acceso y reembolso de distintos MMHH en algunos Países Europeos.

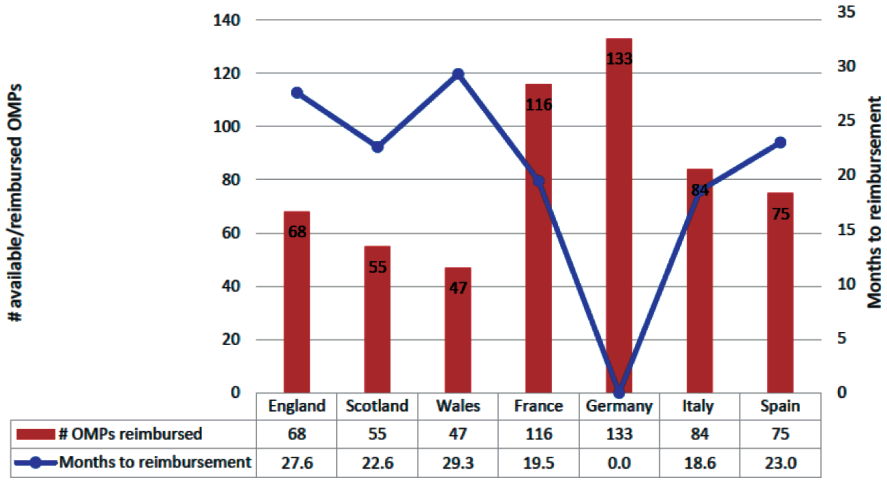


Gráfico 6. Tiempo desde autorización de comercialización hasta financiación de distintos MMHH en algunos Países Europeos(32).

A los MMHH se les aplican los mismos criterios para la financiación pública que al resto de medicamentos. Estos criterios están definidos en el RD 1/2015 de 24 de julio y son:

- Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- 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 Sistema Nacional de Salud.

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

Corresponde a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, fijar, de modo motivado y conforme a criterios objetivos, los precios de financiación, del Sistema Nacional de Salud (SNS), de medicamentos y productos sanitarios para los que sea necesario prescripción médica.

Los IPT tienen una utilidad primordial que es la de identificar el valor terapéutico comparado de un medicamento con sus alternativas para que pueda ser utilizado en las decisiones de precio/financiación y, posteriormente, en las de incorporación del medicamento a la práctica clínica.

Se ha de pensar que la autorización de un medicamento por las agencias reguladoras no requiere que el medicamento autorizado sea mejor en eficacia y/o seguridad que una alternativa, bastaría con que fuera similar o, incluso, que siendo peor sirviera para rescatar a una subpoblación determinada por lo que se hace necesario un posicionamiento terapéutico que es definir, el valor que presenta un fármaco para el tratamiento de una patología en relación a las otras alternativas terapéuticas comercializadas.

Hasta 2015 una cuarta parte de los IPTs realizados en España se referían a MMHH.

No todos los MMHH autorizados en Europa, están disponibles en España. En 2017, AELMHU (Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos) realizó un estudio sobre la *Situación actual sobre la accesibilidad a los medicamentos huérfanos en España* (34) en el que se observa que, entre 2002 y 2016, la EMA autorizó 94 medicamentos con designación huérfana todavía vigente, para los que la AEMPS otorgó 77 códigos nacionales, llegándose a comercializar sólo 49 medicamentos huérfanos.

Badia y Shepherd (35) estudiaron los MMHH aprobados por la Comisión Europea entre 2012 y 2016 y su inclusión en el SNS español. En dicho período de tiempo la Comisión Europea autorizó 57 MMHH, de los cuales 40 (70,2%) fueron autorizados en España. De estos 40 autorizados en España, 17 (42,5%) obtuvieron precio y reembolso, 16 (40%) estaban en proceso de obtención de precio y reembolso en marzo de 2017 (fecha final de estudio) y 7 (17,5%) no obtuvieron financiación por parte del SNS. De estos 7 MMHH no reembolsados, únicamente uno fue comercializado en España sin financiación, con el objeto de acceder al mercado privado (Nexobrid ®). Respecto a la comparación de España con otros países de la UE, de estos 40 MMHH que fueron autorizados en España, 26 (65%) obtuvieron reembolso en Francia o Italia o el Reino Unido.

En relación a las características de los 40 MMHH autorizados en España (35), 18 eran oncológicos (45%), mientras que los 22 restantes (55%) eran de otras áreas terapéuticas. Por otra parte, 24 (60%) tenían alternativas terapéuticas, mientras que 16 (40%) no disponían de ellas. Respecto a la rareza de la enfermedad, en 37 de los 40 MMHH, los autores hallaron estimaciones de prevalencia, estando 24

(64,9%) de los medicamentos indicados para enfermedades raras, y 13 (35,1%) para ultra-raras (prevalencia <1/50.000 habitantes).

Respecto a las variables clínicas, 23 (57,5%) de los 40 presentaron ensayos clínicos con variables clínicas directas (finales), mientras que 6 (15%) únicamente tenían variables clínicas indirectas.

Si se observa la evolución a los largo del periodo analizado, se pone de manifiesto la existencia de una clara tendencia a reducir el tiempo entre la aprobación por Comisión Europea y la autorización de comercialización en España pasando de 20,6 ± 17,3 meses en 2012 a solo 2 ± 1,3 en 2016. Esta misma tendencia, se aprecia en los tiempos que van desde la autorización de comercialización a la decisión de precio y reembolso, dado que en 2012 el tiempo fue de 19.8±1.3 meses, reduciéndose a 10.3 ±2.2 en 2015. El tiempo medio entre la autorización de comercialización en España y la aprobación del precio y reembolso se sitúo en 12,8 ± 5,1 meses.

Por último, en el caso de los MMHH a los que se les deniega la financiación, el tiempo entre la autorización de comercialización y la decisión de no financiación fue de 13 ± 3 meses.

En el momento de redactar este discurso (febrero 2019) en España hay comercializados 56 de los 110 medicamentos que mantienen la designación de huérfanos y disponen de autorización de comercialización en la Unión Europea, lo que supone un 50,9% pero sólo 49 (44,5% del total) están financiados por el SNS, si bien se ha de tener presente que se han incluido los medicamentos con autorización de comercialización Europea hasta la misma fecha, lo que significa que algunos de ellos están todavía en proceso de comercialización en Europa y otros en proceso de negociación de precios (Anexo 1).

Problemas en el acceso y financiación de los medicamentos huérfanos

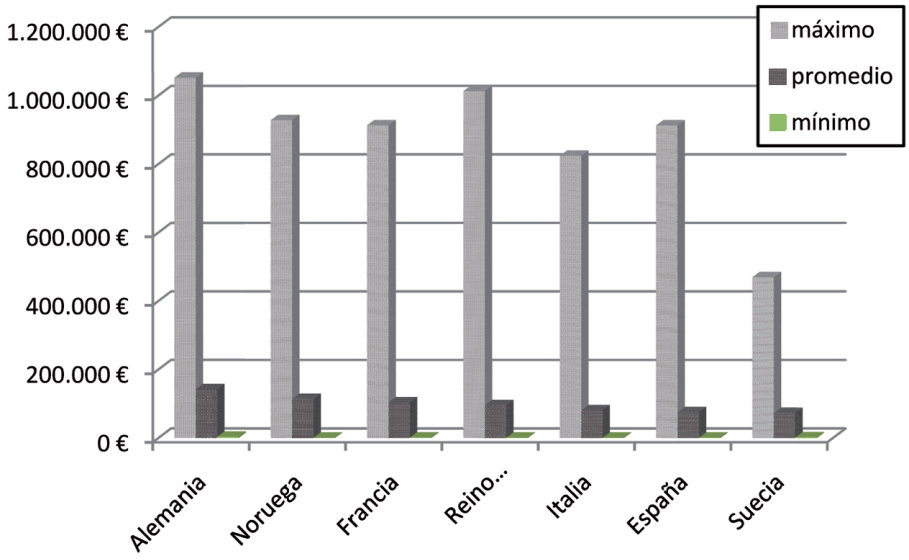
Escasa evidencia sobre su eficacia y seguridad

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

Las dificultades del desarrollo clínico motivan que la cantidad, así como también la calidad de la evidencia científica generada para los medicamentos huérfanos sea frecuentemente inferior a los estándares considerados ideales y, como consecuencia, algunos medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades raras se autorizan con un nivel de evidencia más modesto que el requerido para los medicamentos convencionales.

Elevado coste

El menor tamaño del mercado condiciona que se soliciten precios elevados, para garantizar una rentabilidad mínima de la inversión. Como consecuencia, un



	Alemania	Noruega	Francia	Reino Unido	Italia	España	Suecia
Máximo	1.051.956 €	927.706 €	912.600 €	1.012.677 €	823.617 €	912.600 €	469.513 €
Promedio	142.194 €	113.770 €	103.744 €	95.533 €	80.457 €	75.035 €	72.802 €
Mínimo	3.285 €	803 €	1.500 €	937 €	755 €	980 €	1.906 €

Gráfico 7. Coste anual/paciente de MMHH en siete Países Europeos (precio medio, máximo, y mínimo) (37).

segundo elemento crítico, es el alto precio aprobado para estos medicamentos con objeto de compensar el menor tamaño de mercado existente, inherente a la baja prevalencia de cada una de las enfermedades raras.

Núñez y colaboradores analizaron el coste de los MMHH comercializados en España en el período 2010-2015, oscilando el coste mensual por paciente entre los 2.163 € de ofatumumab y los 34.433 € de velaglucerasa alfa, encontrado una relación inversa entre el coste farmacológico y la prevalencia (36).

Medic y colaboradores (37) analizaron el coste medio de 120 MMHH que habían sido autorizados por la EMA hasta junio de 2016, en siete países de la UE y encontraron que este osciló entre 73.000 y 142.000 euros anuales por paciente, existiendo diferencias importantes entre países en cuanto al precio máximo y mínimo: Los autores estimaron que en España los coste anuales de tratamiento de un paciente con un MH oscilaron entre 980 €/año a 912.600 €/año.

Indudablemente estos elevados precios pueden no sólo dificultar el acceso de los pacientes al tratamiento, sino socavar la sostenibilidad financiera del sistema sanitario y crear problemas de equidad respecto a otros pacientes con enfermedades igualmente graves.

Debido a esta situación, hay voces críticas que manifiestan que el sistema de precios no está funcionando de forma adecuada (15). Hay casos que llaman la atención, por ejemplo, la 3,4-diaminopiridina se había utilizado durante más de 20 años, como fórmula magistral, en pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton con un coste de unos 1.000 €/paciente/ año. Con los datos recogidos a partir de este uso, se registró como medicamento huérfano, incrementando su coste a 50.000 €/año por paciente. Este hecho llevó a neurólogos y pediatras a publicar una carta abierta dirigida al primer ministro y al secretario de salud británicos solicitando acciones frente al elevado precio de los medicamentos huérfanos.

También se pone en duda si no se está pagando dos veces por el mismo medicamento, dado que confluyen las ayudas públicas para su investigación con unos precios enormes que deben pagar los servicios de salud. Es indicativo el caso del ivacaftor, cuyo desarrollo se benefició de ayudas por valor de 75.000.000 US$ de la *Cystic Fibrosis Foundation* y cuyo coste es superior a 200.000 €/ paciente/año (38).

De momento, existen dudas sobre los criterios que determinan el precio final de un MH. Es más, los datos no permiten establecer o al menos sugerir si existe una relación clara entre el beneficio clínico aportado por los MMHH y su precio final, ni entre el precio y los costes de inversión de los laboratorios en el desarrollo de estos tratamientos (39).

Impacto presupuestario

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

Así, en un estudio realizado en 2013 por el grupo de trabajo de enfermedades raras y medicamentos huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (OrPhar-SEFH), analizando el consumo en MMHH en 50 hospitales españoles, se puso de manifiesto que el gasto en este tipo de medicamentos fue de 132.445.117 €, que suponía un 9,27% del gasto total en medicamentos.

En España, el gasto en MMHH incluidos en la prestación farmacéutica del SNS en 2017 ascendió a 653.824.613 €, lo que supone un 4,5 % respecto al total del gasto en medicamentos y un 9,4 % respecto al gasto farmacéutico hospitalario, según declaró Patricia Lacruz, Directora General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia en el IX Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras, celebrado en Sevilla en febrero del 2019.

Para favorecer el acceso de los pacientes a los MMHH, muchos países cuentan con fondos específicos. Por ejemplo, Reino Unido y Holanda han creado un fondo nacional controlado de forma centralizada para mantener la equidad y evitar niveles inaceptables de riesgo para los proveedores más pequeños. Francia y Australia cuentan también con un presupuesto destinado específicamente a medicamentos huérfanos, de modo que éstos no tienen que competir con otras provisiones más generales (40).

En España, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) denuncia que en la actualidad se están produciendo retrasos importantes en el acceso a los MMHH debido a la inexistencia de financiación específica y adicional para los hospitales que deben soportar el alto coste de estos medicamentos y para evitarlo, propone la creación de un fondo o «partida diferenciada», con cargo al Fondo de Cohesión, para garantizar la igualdad de acceso en todo el territorio nacional, independientemente de la comunidad autónoma en la que residan. De esta forma, el hospital no verá penalizado su presupuesto con el coste que suponen estas terapias teniendo en cuenta que, con frecuencia, los enfermos son también de distintas autonomías.

Selección del método adecuado para decidir financiación y reembolso

En los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) uno de los instrumentos más empleados para decidir la financiación y el reembolso de los nuevos medicamentos es la evaluación económica, y más concretamente el análisis coste-efectividad (ACE). En el ACE, el coste relativo del nuevo fármaco se contrasta con la ganancia que produce en términos de efectividad clínica, en comparación con los tratamientos ya existentes. Una medida habitual de medir la efectividad es en términos de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) (41). Al utilizar los AVAC, el análisis se denomina Análisis Coste Utilidad.

Para ayudar a la toma de decisiones, muchos países se valen de umbrales de aceptabilidad del ratio coste-efectividad incremental (ICER), ya sean explícitos (como las 20.000-30.000 £/AVAC del Reino Unido) (42) o implícitos (como los 21.000-24.000 €/AVAC de España) (43). Este cociente indica la cantidad adicional que el financiador deberá desembolsar por cada AVAC adicional ganado, si se decide reemplazar un medicamento actualmente financiado por el que está siendo evaluado. Cuanto mayor sea esa ratio, mayor será la reticencia de los decisores a financiar el nuevo medicamento públicamente.

En el caso de los medicamentos huérfanos, y especialmente de los ultra-huérfanos, la aplicación estricta del análisis coste-efectividad inevitablemente implicaría la no financiación pública, privando sistemáticamente a los pacientes con enfermedades raras de la oportunidad de recibir un tratamiento efectivo (40). Sin embargo, la sociedad podría estar dispuesta a ser más laxa en este tipo de medicamentos y considerar algunos criterios alternativos, para decidir la introducción de este tipo de tratamientos en el sistema sanitario público.

Análisis de decisión multicriterio para la financiación de medicamentos

Distintos trabajos han planteado propuestas sobre cómo articular un sistema de decisión de financiación de un nuevo medicamento huérfano que valore otros criterios más allá del de coste-efectividad. Las primeras propuestas, más abstractas, proponían la incorporación de ponderaciones sociales en el análisis, mientras que posteriormente, las propuestas iban más encaminadas hacia métodos de evaluación multicriterio, que ofrecen la oportunidad de incorporar todos los elementos

relevantes de valor de los MMHH en la decisión de financiación, de una manera estructurada, transparente y consistente (44).

Para tratar de aproximar el valor social que realmente aportan los MMHH, existen distintos enfoques alternativos al ACE, tales como combinar este análisis con el impacto presupuestario, emplear los años de vida ajustados por discapacidad en vez de AVAC, adoptar una perspectiva social para los costes, realizar experimentos de elección discreta, ajustar los costes/AVAC por múltiples variables de contexto o aplicar análisis de decisión multicriterio (45).

La magnitud del impacto presupuestario y el coste de oportunidad de financiarlo suelen ser los criterios económicos, complementarios al ACE, más recurrentes, pero la decisión también puede estar basada en la complejidad de fabricación del fármaco, su impacto sobre los costes no sanitarios de la enfermedad, su contribución al crecimiento económico o sus implicaciones sobre la sostenibilidad financiera del sistema sanitario a medio y largo plazo (46, 47).

Según la literatura, la rareza o baja prevalencia de la enfermedad no constituye en sí misma un criterio específico adicional a tener en cuenta. Más bien, los criterios clínicos que resultan más relevantes para replantearse el reembolso público serían que se tratase de una enfermedad que ponga en riesgo la vida, que el nuevo fármaco venga a cubrir una laguna terapéutica o que se trate de una innovación que modifique sustancialmente el curso natural de la enfermedad (46-48).

La sociedad valorará más un tratamiento con impacto en la esperanza y/o calidad de vida que otro que sea meramente paliativo, sintomático o sustitutivo. Asimismo, podrían incluirse el perfil de seguridad del fármaco o el grado de evidencia existente sobre su eficacia o efectividad clínica (49, 50).

Los criterios con los que se podría complementar la evaluación económica, de cara a la decisión de financiación y reembolso del medicamento huérfano, son variados y podrían agruparse en argumentos de índole clínica, económica y social (41, 51, 52) (tabla 1).

Criterios relevantes para decidir la financiación y el reembolso		
Criterios Clínicos	**Criterios económicos**	**Criterios sociales**
Gravedad de la enfermedad	Coste efectividad incremental	Equidad en el acceso
Existencia de alternativas	Coste oportunidad	Solidaridad
Modificación del curso de la enfermedad	Impacto presupuestario	Regla de rescate
Externalidades positivas	Impacto social	Justicia distributiva
Evidencia clínica sobre eficacia/ efectividad	Complejidad fabricación	Desprotección financiera
Perfil de seguridad	Sostenibilidad sistema	Objetivos de política socioeconómica
	Contribución al PIB	Consideraciones legales

Tabla 1. Criterios relevantes para decidir la financiación y el reembolso de los MMHH (41).

Existen una serie de argumentos sociales o humanísticos, cuya interpretación dependerá del concepto de justicia y equidad aplicado en la toma de decisiones (53). Desde una visión utilitarista, el objetivo final sería maximizar el bienestar global de la sociedad, lo que implicaría valorar de igual modo la ganancia en salud de cada paciente (54). En cambio, los igualitaristas creen que un paciente con una enfermedad rara debería disponer de la misma oportunidad de recibir tratamiento que otro con una enfermedad prevalente, y que la sociedad tiene la obligación de proveer un acceso igualitario a un nivel mínimo de asistencia sanitaria, por lo que los aspectos éticos y de equidad social deberían prevalecer sobre los meramente económicos (41).

La regla de rescate se refiere al imperativo moral de salvar una vida que está en peligro inminente, como cierta forma de solidaridad a tener en cuenta en determinadas circunstancias excepcionales (55). Algunos autores abogan por considerar también las consecuencias de la decisión sobre la desprotección financiera del paciente (47), ciertas consideraciones legales y algunos objetivos de política socioeconómica, ya que, en términos de eficiencia, no tiene mucho sentido que el sistema financie o subvencione la investigación y desarrollo de los MMHH para luego no reembolsar las innovaciones resultantes (56).

Ante este escenario, el análisis de decisión multicriterio (conocido como MCDA por su nombre en inglés, *Multiple Criteria Decision Analysis*) se presenta como un instrumento con potencial para solucionar las dificultades a las que se enfrentan actualmente las evaluaciones de MMHH.

El MCDA es unan herramienta de evaluación y apoyo a la toma de decisión, que permite integrar y valorar, de forma ponderada, los múltiples criterios que confieren valor a un medicamento (57). El MCDA permite, a través de un marco estandarizado y validado, identificar de forma sistemática, objetiva y transparente los diferentes atributos que añaden valor y diferencian a un determinado fármaco respecto a sus alternativas disponibles (48), haciendo que sea posible un análisis completo y multidisciplinar del valor global del fármaco teniendo en cuenta las reflexiones de todas las personas involucradas en la toma de decisión.

Este método permite complementar la evaluación estándar, incorporando en la toma de decisiones otros aspectos como la gravedad de la enfermedad, la existencia de alternativas terapéuticas eficaces, la calidad de vida autopercibida por los pacientes o la calidad de la evidencia científica sobre el fármaco evaluado. Todo ello, en un marco multidisciplinar que permite el entendimiento exhaustivo de la situación planteada y dar voz a todos los agentes implicados, incluidos los pacientes (58).

El MCDA no sólo incluye y ordena los diferentes factores (criterios) que influyen en el valor del medicamento, sino que además los prioriza, pondera e interrelaciona, concluyendo en una cuantificación estandarizada.

El marco EVIDEM es uno de los enfoques de MCDA más utilizados en el ámbito de las EERR, en tanto que permite combinar la utilización de un conjunto de criterios cuantificables con otros más cualitativos, relativos a aspectos éticos y contextuales (59). En la tabla 2 se describen los criterios del marco EVIDEM.

	DOMINIO	CRITERIO EVIDEM
Criterios cuantitativos	Necesidad de la intervención	Gravedad de la enfermedad
		Tamaño de la población afectada
		Necesidades no cubiertas
	Resultados comparados de la intervención	Eficacia/ efectividad comparada
		Seguridad /tolerabilidad comparada
		Resultados reportados por lo spacientes comparados
	Tipo de beneficio de la intervención	Tipo de beneficio preventivo
		Tipo de beneficio terapéutico
	Consecuencias económicas de la intervención	Coste comparado de la intervención
		Otros costes sanitarios comparados
		Costes no sanitarios comparados
	Conocimiento sobre la intervención	Calidad de la evidencia
		Alineamiento con las guías de práctica clínica
Criterios normativos de contexto		Mandato y alcance del sistema sanitario
		Prioridades de población y acceso
		Objetivo global e intereses específicos
		Impacto medioambiental
Criterios contextuales de viabilidad		Costes de oportunidad y asequibilidad
		Capacidad del sistema y uso apropiado
		Contexto político, histórico y cultural

Tabla 2. Criterios del marco EVIDEM para el análisis de decisión multicriterio (59).

El uso del MCDA en la práctica real es creciente, aunque todavía incipiente, entre los decisores y agencias de evaluación. Países como el Reino Unido, Suecia, Dinamarca u Holanda son ejemplos de utilización en la toma de decisiones de cobertura de MMHH en la práctica real (60).

El Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) (61) realizó en 2015 un ejercicio piloto pionero en nuestro país, con el objetivo de determinar el valor del MCDA en la evaluación de MMHH en Cataluña.

Para ello, un grupo multidiciplinar formado por 16 panelistas ponderó los criterios cuantitativos del marco EVIDEM. Los tres criterios que resultaron más importantes para el grupo fueron la efectividad comparada del fármaco, las necesidades no cubiertas de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad. Por el contrario, el criterio que recibió una menor ponderación relativa promedio fue el tamaño de la población afectada.

Una reciente revisión sistemática (62) sobre los modelos de análisis de decisión de multicriterio en la evaluación de MMHH ha puesto de manifiesto que existen numerosas publicaciones sobre este tema pero que es necesario un consenso sobre la estructura del modelo, la selección de criterios y la ponderación de los mismos y que una simplificación del enfoque del modelo MCDA puede aumentar su aceptación, siendo necesario un debate entre las partes interesa-

das sobre el diseño y las estrategias de implementación del modelo MCDA para medicamentos huérfanos.

Esquemas innovadores de financiación de medicamentos

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

Estas estrategias están dirigidas a lograr acuerdos que pueden orientarse a gestionar y minimizar la incertidumbre respecto a la eficacia de los tratamientos, a las dudas sobre el impacto presupuestario o a ambos aspectos conjuntamente.

Los modelos tradicionales que habitualmente han utilizado los pagadores para limitar la incertidumbre se han basado en estrategias de regulación de acceso que, de forma posterior a las decisiones de inclusión y de precio, pretenden incidir en su utilización y acceso. Entre estos modelos se pueden identificar aquellas formas que permiten el acceso al medicamento únicamente de los pacientes que más se pueden beneficiar de su uso, como son los modelos de autorización previa para la dispensación y pago. Estos pueden ser de carácter más administrativo, como el visado, hasta los modelos más próximos a la normalización clínica, como las comisiones que establecen criterios y evalúan la adecuación de cada tratamiento al inicio y durante el mismo.

También se han utilizado otros mecanismos compensatorios más globales que no afectan a un solo medicamento, sino al conjunto de una cartera, como los acuerdos globales para la devolución parcial de ingresos en base a límites acordados de ventas, de beneficios o de crecimiento del gasto.

Es obvio que el actual camino hacia el crecimiento continuo de los precios no puede mantenerse indefinidamente y que esa certeza debe conducir a la búsqueda de nuevas estrategias para hacer que la innovación «que importa» se produzca, que los pacientes tengan acceso a ella y por último que los sistemas sanitarios sean sostenibles.

Los esquemas alternativos a los tradicionales se basan en que el proveedor de la innovación no sea indiferente a las consecuencias de la utilización del medicamento, o dicho de otra forma, que su beneficio vaya paralelo a lo que el medicamento genere en el sistema de salud, haciendo confluir los intereses de los agentes implicados.

En este sentido, los acuerdos de riesgo compartido (ARC) están teniendo un papel creciente en la mayor parte de países desarrollados como mecanismos que permiten acceder a fármacos sobre los que hay falta de evidencia sobre sus resultados clínicos y/o financieros.

Los ARC se puede definir como un contrato individual entre un fabricante (compañía farmacéutica) y un financiador público o privado, en virtud del cual los ingresos del primero no sólo dependerán de las unidades vendidas, sino también

de la consecución de una serie de objetivos previamente acordados (ya sea en términos de efectividad, de eficiencia o de impacto presupuestario) (63).

Los acuerdos de riesgo compartido son un instrumento de financiación cada vez más utilizado en el contexto de los MMHH, en tanto que permite al financiador público compartir con la industria farmacéutica los riesgos asociados a los resultados del medicamento.

Los acuerdos pueden dirigirse a compartir el riesgo en los resultados en salud o el riesgo económico. Los acuerdos basados en resultados financieros son un mecanismo para reducir la incertidumbre ligada al impacto presupuestario y con los acuerdos basados en resultados en salud se pretende reducir la incertidumbre relativa a la efectividad y a la relación coste-efectividad de la innovación. El uso de los ARC ha ido evolucionando con el paso del tiempo. Así, en sus orígenes (mediados de los 90) estaban principalmente enfocados hacia los resultados financieros, mientras que en la actualidad se observa un interés creciente por los acuerdos basados en resultados en salud (63).

Entre los ACR basados en resultados financieros destacan los acuerdos precio-volumen (con sus variantes: precio-volumen global, de dosis media diaria, de bonificación de precios, con tope máximo anual de prescripciones), los techos de gasto, los esquemas de acceso de los pacientes (incluyen dispensación gratuita o descuentos durante un periodo establecido de antemano) y los centrados en la utilización (límites de uso, tiempo o coste) (64).

Por su parte, los acuerdos basados en resultados clínicos pretenden acotar el riesgo derivado de financiar casos de pacientes que no responden al tratamiento y que no podrían haber sido identificados previamente.

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

En la figura 4 se describen los principales tipos de acuerdos de riesgo compartido (33).

Los acuerdos de riesgo compartido se aplican a los MMHH en el mundo anglosajón y también en países europeos como Italia, Francia, Alemania, Suecia, el Reino Unido, Escocia, Dinamarca y, de manera incipiente, en España (65). En Italia, Holanda, Australia y Canadá, algunos de los acuerdos han estado sujetos a la participación de los pacientes en registros, que no solo permiten el seguimiento de la eficiencia y seguridad del fármaco sino que también favorecen la generación de evidencia científica de cara a posteriores estudios, siendo especialmente útiles en enfermedades ultra-raras (42).

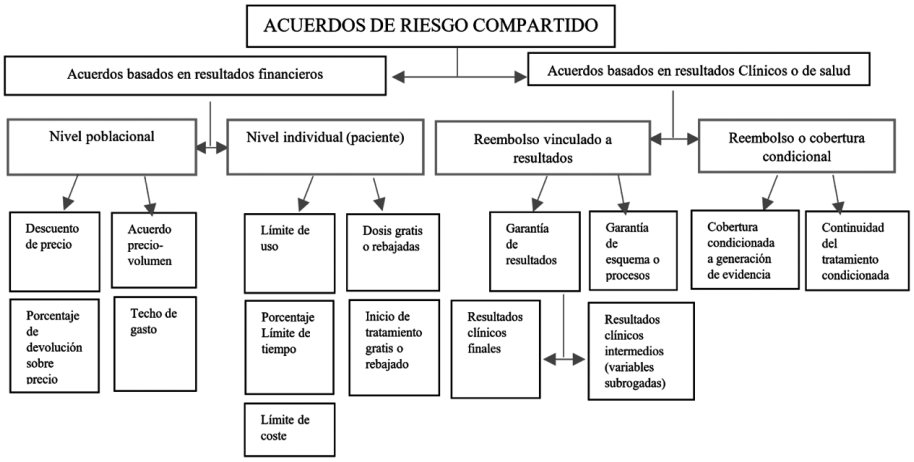


Figura 4. Tipos de acuerdos de riesgo compartido.

En España, y especialmente desde el inicio de la crisis, se han empleado nuevas fórmulas de financiación en algunos fármacos innovadores de alto coste para reducir el impacto financiero y medir resultados en salud. En el ámbito de las EERR, han destacado los techos de gasto, y los acuerdos de riesgo compartido basados en resultados en salud, destacando las Comunidades Autónomas de Andalucía y especialmente Cataluña. Esta última ha publicado una guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basado en resultados en el ámbito farmacoterapéutico (66). A nivel nacional sólo se han utilizado hasta fechas muy recientes de forma marginal por la complejidad que entraña su formulación

En los últimos acuerdos de financiación de MMHH en España se han utilizado varios de los métodos aquí comentados. Así, a modo de ejemplo, Sebelipasa ha sido financiada con un coste máximo anual por paciente, techo de gasto nacional y gratuidad o disminución coste para los colectivos más vulnerables (<1 año) y Teduglutide con techo de gasto y dosis gratis.

Los ACR presentan ventajas, barreras y dificultades para cada uno de los agentes del sistema (67) que pueden observarse en la tabla 3.

En el año 2017, la entonces directora general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, Encarnación Cruz, anunció la puesta en marcha, por parte del Ministerio de Sanidad de un nuevo modelo de financiación de medicamentos de alto impacto económico, que afectaría principalmente a nuevos lanzamientos de alto coste en EERR y oncológicas. El nuevo esquema de pago por resultados fue inaugurado con Spinraza®, un medicamento huérfano autorizado en pacientes con atrofia muscular espinal (67).

En este caso el esquema aprobado fue más allá de la financiación, pues incluía desde la incorporación de los pacientes procedentes de los ensayos clínicos, el acuerdo de financiación, la elaboración de un protocolo para que el uso sea igual en todas las comunidades autónomas, así como la medición de resultados en salud.

<table>
<tr><th></th><th>Financiadores</th><th>Profesionales</th><th>Pacientes</th><th>Industria Farmacéutica</th></tr>
<tr><td rowspan="5">VENTAJAS</td><td>Acceso a la innovación</td><td rowspan="4">Disponer de alternativas diagnósticas y/ terapéuticas eficaces</td><td rowspan="4">Acceso a tratamientos innovadores</td><td>Acceder a la financiación de productos innovadores</td></tr>
<tr><td>Limitar las incertidumbres de impacto económico</td><td>Marco estable para financiar la innovación</td></tr>
<tr><td>Generar incentivos a la utilización coste-efectiva</td><td>Obtener información y conocimiento sobre sus productos innovadores en un entorno real</td></tr>
<tr><td>Alinear los incentivos de la Industria con los sistemas de salud</td><td>Minimizar los costes en ámbitos promocionales</td></tr>
<tr><td>Generar experiencia y conocimientos sobre resultados</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="5">BARRERAS Y DIFICULTADES</td><td colspan="4">La generalización de los modelos de pago basados en transferencia de riesgo es un proceso lento</td></tr>
<tr><td colspan="4">Diseño de un acuerdo caso por caso. Válido para algunos casos pero difícilmente generalizable para todos los productos (tecnología y/o medicamento)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Elevada complejidad técnica del acuerdo de riesgo compartido: disponibilidad de sistemas de información, confidencialidad de datos y transparencia</td></tr>
<tr><td colspan="4">Negociación entre financiador y compañía generalmente larga y con acuerdos legales extensos</td></tr>
<tr><td colspan="4">Dificultad en la definición de desempeño, tanto en la medición como en el seguimiento</td></tr>
</table>

Tabla 3 Ventajas, barreras y dificultades de los ACR para los distintos agentes del sistema.

Con la participación de las autonomías y los profesionales sanitarios se diseñó un protocolo farmacoclínico para evaluar la efectividad, y se diseñó un registro especifico que debe cumplimentarse ante cada tratamiento. También se han definido los criterios de inicio y de retirada, de tal manera que si el medicamento resulta efectivo, se mantendrá, y si no, se retirará.

La intención del regulador era poder replicar este esquema, consensuado con las CCAA, los pacientes y la industria, con fármacos que vengan a cubrir una necesidad no cubierta, vayan dirigidos a un grupo reducido de pacientes y representen un coste elevado.

Posteriormente, a principios de 2019, Patricia Lacruz, la actual Directora General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha anunciado la creación de Valtermed que es un sistema de información corporativo del SNS para medir el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario.

Valtermed son las siglas de Valor Terapéutico de los Medicamentos y para cada medicamento se definirá el protocolo de medición de resultados, en el seno

de la Comisión Permanente de Farmacia. El objetivo es disponer de información óptima para la adecuada toma de decisiones en la gestión macro, meso y micro de la prestación farmacéutica, en las distintas etapas del ciclo del medicamento.

En concreto, Valtermed permitirá, según Lacruz, «posicionar y reposicionar a los medicamentos en relación a su coste-valor terapéutico añadido», adoptar una adecuada toma de decisiones en el momento de fijación de precio y de valoración de inclusión en la prestación farmacéutica del SNS, así como en las revisiones de precio y financiación y proporcionar la información necesaria para una adecuada toma de decisiones en el momento de la prescripción. Actualmente, Valtermed está en fase de diseño funcional del sistema de información y su desarrollo puede verse afectado por los cambios políticos.

APORTACIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA A LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE LOS PACIENTES CON EERR

En relación a las condiciones de prescripción y dispensación, los MMHH disponibles en España, son mayoritariamente de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario con dispensación hospitalaria, pues dada la elevada incertidumbre en relación a su eficacia y seguridad y su alto coste son fármacos que requieren especial supervisión, vigilancia y control.

Surge así, la necesidad de la implicación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en su gestión, dispensación, así como en la realización de un correcto seguimiento farmacoterapeútico de los pacientes con enfermedades raras.

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

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

Evaluación y selección de medicamentos

Las agencias reguladoras aprueban los medicamentos, pero no los comparan con las alternativas terapéuticas disponibles en el mercado en ese momento, ni tampoco incluyen evaluación económica, de tal manera que es necesario un proceso de selección para el uso de los fármacos en los hospitales.

Como se ha comentado previamente, los IPTs son informes en los que el fármaco analizado se compara con las alternativas terapéuticas disponibles pero no incluyen análisis económico pues se realizan de manera previa a la fijación de precios y aunque incluyen unas consideraciones finales tras la decisión de precio,

el posicionamiento con frecuencia no está completo y resulta adecuada una concreción final del posicionamiento a nivel local o autonómico.

Por eso son las comunidades autónomas y los hospitales, que los pagan, los que finalmente deciden las condiciones de uso para cada centro. Es, en el seno de las comisiones de farmacia autonómicas u hospitalarias, donde se adapta el posicionamiento terapéutico aprobado a nivel nacional a las características de los pacientes y del entorno de cada comunidad y se establecen medidas de seguimiento para valorar no sólo la idoneidad de los inicios de tratamiento, sino también, la fijación de los criterios de retirada de los distintos fármacos.

En Aragón, la Orden SAN/1112/2017(68), de 20 de julio del Departamento de Sanidad, creó y reguló la red de uso racional del medicamento y productos sanitarios de Aragón.

En la misma se constituyó la Comisión de Evaluación del Medicamento y Productos Sanitarios en Atención Especializada de Aragón que tiene entre otras funciones analizar y evaluar la aportación terapéutica de los medicamentos en el ámbito de la atención especializada y es el órgano de asesoramiento al Departamento de Sanidad, a las direcciones de los centros de atención especializada y a los profesionales sanitarios de los mismos en el uso racional del medicamento y productos sanitarios que se administren o dispensen a los pacientes en el marco de atención especializada.

También se creó específicamente, la Comisión de Evaluación de Medicamentos Huérfanos y Productos Sanitarios en Enfermedades Raras de Aragón que tiene como finalidad analizar y evaluar la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos huérfanos y productos sanitarios para el tratamiento de enfermedades raras o patologías poco frecuentes que puedan suponer un elevado impacto económico y/o sanitario para el Sistema de Salud de Aragón.

Son funciones de esta comisión las siguientes:

- Elaborar o analizar informes de evaluación de los medicamentos y/o de los productos sanitarios para el tratamiento de enfermedades raras o patologías poco frecuentes.
- Establecer los criterios de seguimiento y valoración en resultados de salud de los tratamientos que puedan iniciarse en pacientes afectados por una enfermedad rara en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Aragón.
- Colaborar con la Unidad de Coordinación Autonómica de Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios en la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico relacionados con el ámbito de esta comisión.
- Colaborar con todas las iniciativas autonómicas o nacionales que desarrollen la estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud.

Por tanto en Aragón es, en el seno de ambas comisiones arriba mencionadas, donde se realiza el posicionamiento de los MMHH, siendo el farmacéutico de hospital miembro imprescindible de las mismas, centrando su actuación en la gestión del conocimiento enfocado en las áreas de búsqueda de información, evaluación

crítica de la literatura, análisis comparativo de alternativas terapéuticas, evaluación de la eficacia, seguridad y análisis farmacoeconómico, que permitan definir claramente, entre otros aspectos, los criterios de inicio, de seguimiento y de evaluación de resultados, así como los de retirada de cada MH en los hospitales de Aragón.

Gestión y dispensación de medicamentos

La mayoría de los MMHH requieren dispensación desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria, bien a través de las unidades de pacientes externos, si el tratamiento puede administrarse en domicilio o bien del hospital de día, donde el paciente acude para la administración vía intravenosa del fármaco. Por sus especiales características, son fármacos que requieren que se garantice una gestión rigurosa y una atención farmacéutica integral que permita informar al paciente adecuadamente, evaluar la adherencia al tratamiento y el seguimiento de los resultados en salud.

La gestión de los MMHH, debe ser realizada, con frecuencia, a través de la AEMPS, por la vía de tramitación de medicamentos en situaciones especiales, ya sea por ser extranjeros, no tener todavía la indicación aprobada o encontrarse en fase de ensayo clínico; suponiendo este tipo de gestión, una enorme tarea en términos burocráticos para los Servicios de Farmacia, pero es clave para facilitar el acceso de los pacientes a los MMHH que necesitan.

Durante el año 2018 en el Hospital Universitario Miguel Servet se tramitaron 421 solicitudes de medicamentos de uso compasivo de las cuales 195 (46,3%) se correspondían a medicamentos con designación huérfana.

Farmacotecnia

Muchos MMHH están destinados a la población pediátrica, surgiendo en la práctica diaria necesidades de adaptación posológica y de optimización de la preparación para conseguir una mayor eficiencia.

Las razones que llevan a la preparación de medicamentos huérfanos en los Servicios de Farmacia son:

- Cubrir una laguna terapéutica al permitir la disponibilidad de medicamentos no suministrados por la industria.
- Adecuar la forma farmacéutica a las necesidades del paciente, en el sentido de elaborar una solución/suspensión en pacientes con problemas de ingesta oral para facilitarles la administración.
- Ajuste posológico
- Conseguir ser más eficientes en la gestión de medicamentos sin descuidar la calidad, ya que la preparación centralizada aporta seguridad y eficiencia.

La SEFH recientemente ha puesto en marcha un proyecto denominado «Compartir para crecer». Se trata de la creación de una base de datos sobre las preparaciones elaboradas en los Servicios de Farmacia Hospitalaria como soporte al tratamiento de pacientes con enfermedades raras.

Esta base de datos, de tratamientos elaborados en los distintos centros sanitarios, sirve como fuente de información básica y soporte para aquellos farmacéuticos que puedan necesitar iniciar un nuevo tratamiento y necesiten un respaldo bibliográfico y práctico para su elaboración, así como para la información al paciente.

Este proyecto también incluye la unificación de criterios y la normalización de los procedimientos de elaboración de las fórmulas magistrales, así como la selección de resultados en salud a medir para evaluar la efectividad.

El objetivo general de este proyecto es mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con EERR que no disponen de medicamentos comerciales adaptados a sus requerimientos y compartir experiencia para avanzar en eficacia y seguridad.

En el Hospital Universitario Miguel Servet se realizaron 32791 fórmulas magistrales (FM) entre el 01/06/15 y el 25/04/17, siendo el 13,1% para el tratamiento de pacientes con EERR. Estas formulaciones incluyeron 12 principios activos diferentes, siendo el benzoato sódico para tratar la hiperglicinemia no cetósica o la sospecha de enfermedad neurometabólica, la FM elaborada en mayor cantidad y el diazóxido suspensión oral para hiperinsulinismo congénito y la riboflavina para síndrome de Leigh o sospecha de metabolopatía congénita, las fórmulas magistrales utilizadas en mayor número de pacientes.

Atención farmacéutica al paciente con enfermedad rara

La atención farmacéutica ha sido tradicionalmente definida como la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente (69).

En la atención farmacéutica, el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente, siendo clave la identificación de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y la resolución de los resultados negativos asociados a los mismos. En el caso de los MMHH estas actividades son de gran importancia. La escasa experiencia clínica de la que se dispone hace que debamos estar especialmente alerta ante posibles reacciones adversas y/o PRM (70).

Además, en los últimos años, el papel del paciente frente a su enfermedad se ha modificado pasando de una posición de consumidor de fármacos y recursos a un paciente activo con una mayor implicación en la toma de decisiones sobre su propia enfermedad. El paciente activo quiere conocer su enfermedad, las alternativas terapéuticas, el pronóstico, etc., para participar de manera proactiva con los profesionales sanitarios en el tratamiento de la misma. En este punto, la educación e información al paciente pasa a ser una tarea clave.

La cronicidad de la enfermedad, la continua interacción de los pacientes con EERR con el servicio de farmacia, facilita que los farmacéuticos seamos agentes clave en el desarrollo de iniciativas para la educación del paciente, orientadas a fomentar la prevención de efectos adversos e interacciones y mejorar la adherencia.

En 2018, en el Servicio de Farmacia del HUMS se puso en marcha un proyecto denominado SAMPA, que es Servicio de registro y promoción de la Adherencia a Medicamentos en Pacientes Ancianos atendidos en la unidad de pacientes externos. En dicho proyecto, se incorpora la tecnología como un medio para mejorar la seguridad y la adherencia de los pacientes a su tratamiento, facilitándoles además el acceso al mismo.

La implantación de SAMPA ha supuesto la reingeniería de los procesos y la modificación estructural del área de pacientes externos para mejorar y facilitar la humanización de la atención. Además incluye la prescripción electrónica asistida, la citación de los pacientes, y la automatización de la recepción, almacenamiento y dispensación, que permite la trazabilidad total, como herramientas para mejorar la seguridad y la eficiencia e incorpora la medida sistemática de la adherencia primaria y secundaria en todos los pacientes y el desarrollo de una web y una *app* para fomentar la adherencia y facilitar el registro de la medicación administrada.

En definitiva, SAMPA ha supuesto un gran avance en la atención centrada en las necesidades de los pacientes, en mejorar la seguridad e incrementar la eficiencia, siendo los pacientes con enfermedades raras uno de los grupos más beneficiados con este proyecto.

Incorporación de medidas de eficiencia en la gestión

Dado el elevado coste de los MMHH y su impacto económico que puede llegar hasta el 10 % del presupuesto en medicamentos en el hospital, o incluso superarlo, desde los Servicios de Farmacia se trabaja, de manera permanente, en la búsqueda de medidas de eficiencia.

En el HUMS las adquisiciones de MMHH ascendieron a 9.711.037 € en 2018, que supone el 10,9% del gasto total en medicamentos, y por eso es muy importante establecer medidas de eficiencia, entre las que podemos destacar:

Individualización terapéutica

La individualización terapéutica consiste en ofrecer a cada paciente la máxima probabilidad de obtener una respuesta óptima a su tratamiento, lo que exige tener en cuenta múltiples factores, fundamentalmente relacionados con el paciente (como el genotipo y el fenotipo), la propia patología y el tratamiento, con el fin de intentar alcanzar unos objetivos terapéuticos predefinidos e individualizados por paciente (70).

Gras-Colomer y col (71) aplicaron la monitorización farmacocinética al tratamiento enzimático sustitutivo en pacientes con enfermedad de Gaucher, encontrando una buena correlación entre la actividad de la glucocerebrosidasa y la respuesta clínica a la terapia de reemplazo enzimático. La determinación de la actividad glucocerebrosidasa en leucocitos y la posterior individualización de la dosis mostraron muy buenos resultados, en una prueba piloto con 7 pacientes, consiguiendo mantener la estabilidad clínica de la enfermedad con una reducción media del 33% de la dosis y con una disminución del impacto económico de más de 450.000 euros/año (70).

Elaboración centralizada

La elaboración centralizada en el Servicio de Farmacia de medicamentos para administración intravenosa, siguiendo las normas establecidas en la Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (72), aporta seguridad en la preparación, pues todas las manipulaciones se realizan en campana de flujo laminar, con las mejores condiciones de asepsia y esterilidad y con el procedimiento adecuado para asegurar la calidad, y además permite la individualización posológica y el máximo aprovechamiento de los viales.

Dado el elevado coste de muchos de estos medicamentos, se intenta agrupar pacientes para administrarles el tratamiento el mismo día y así poder hacer un máximo aprovechamiento del medicamento evitando que se desechen los restos que se generarían si cada paciente acudiese a administrarse el tratamiento en días diferentes.

Implantación de protocolos centralizados

El establecimiento de protocolos permite establecer no sólo los criterios de inicio y seguimiento, sino también de retirada, lo que conduce a suspender el fármaco y por lo tanto a no gastar recursos, cuando el mismo ya no va a ser eficaz.

Utilizar la dosis mínima eficaz

En terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher se han realizado reducciones de dosis, en ocasiones motivadas por la falta de disponibilidad de producto, permitiendo mantener la efectividad a pesar de dicha reducción, lo que ha dado lugar a un importante ahorro económico (73).

Establecimiento de alternativas terapéuticas equivalentes

Como ya se ha comentado una de las ventajas para los fabricantes de los MMHH es la exclusividad en el mercado para la indicación huérfana, lo que dificulta la posibilidad de negociar con la Industria pero el establecimiento de alternativas terapéutica equivalentes para una determinada patología y /o indicación ha permitido definir protocolos y negociar con la Industria, lo que favorece la generación de ahorros al conseguir precios más competitivos, como ocurre con la enfermedad de Gaucher o mieloma múltiple.

Uso de nuevas fórmulas de financiación de medicamentos huérfanos

Dentro de las nuevas formas de financiación, como ya se ha comentado previamente, los acuerdos de riesgo compartido (ARC) o esquemas de pago por resultados constituyen una herramienta de pago e incentivación y la recogida de datos de la práctica clínica real permite minimizar la incertidumbre y maximizar la eficiencia de la gestión y los resultados en salud.

Hay varios acuerdos de este tipo establecidos a nivel nacional, pero también hay disponibles en la literatura distintos tipos de acuerdos realizados en un hospital de manera individual. Así, en España, el primer ARC se realizó en el Hospital Virgen de las Nieves para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. También se han comunicado varios ARC, para la adquisición del tratamiento

de cuatro enfermedades raras de depósito lisosomal: Hurler, Pompe, Gaucher y Fabry, firmados por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. En este último caso, el impacto económico del acuerdo fue muy limitado porque la efectividad alcanzada fue plena en todos pero la estricta revisión que se les realizó a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento para establecer las condiciones basales, motivó la decisión de no utilizar alglucosidasa alfa, en un paciente con enfermedad de Pompe adulto, lo que supuso un ahorro próximo a los 300.000 € anuales (70).

En el HUMS sólo se ha participado en esquemas de pago por resultados establecidos a nivel nacional. En este tipo de acuerdos, ya sean de ámbito local, autónomico o nacional, es imprescindible la participación de los Servicios de Farmacia.

Grupo de trabajo OrPhar-SEFH

El Grupo de Trabajo de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hoospitalaria (OrPhar-SEFH), al que he tenido el honor de coordinar desde su creación hasta junio de 2018, es una red de farmacéuticos de hospital que cooperan entre ellos y con otros profesionales para crear y difundir valor añadido en la gestión de las enfermedades raras, evaluar los resultados en salud y estudiar modelos innovadores de financiación de los tratamientos.

Inició su andadura en octubre de 2012, con la misión de contribuir a una mejora de la gestión de las EERR y ofrecer, desde los servicios de farmacia de Hospital, un valor añadido en el proceso de atención integral al paciente con dichas enfermedades,

Los objetivos específicos de este grupo de trabajo son

- Generar y difundir conocimiento en el tratamiento de las EERR
- Impulsar la investigación evaluativa sobre EERR.
- Contribuir al uso adecuado y seguro de los MMHH.
- Evaluar y mejorar los resultados en salud de los MMHH.
- Identificar nuevas formas de financiación en MMHH.
- Promover la relación de los farmacéuticos de hospital con los pacientes con EERR y sus asociaciones.
- Difundir el conocimiento generado por el grupo a través de bases de datos y publicaciones.
- Posicionar al farmacéutico de hospital como referente en el tratamiento de las EERR.

Uno de los proyectos en los que el grupo ha trabajado fue un estudio de investigación cualitativa denominado «Claves para contribuir a la información y activación de pacientes con enfermedades raras y familiares desde la Farmacia de Hospital» (70). Para ese fin se elaboró una encuesta dirigida a farmacéuticos de hospital y a las asociaciones de pacientes para conocer su percepción en relación con su enfermedad y tratamiento.

En dicha encuesta se puso de manifiesto que los farmacéuticos creen que los procesos formativos y de activación de pacientes con enfermedades raras son complejos y que es necesario contar con la perspectiva del paciente y ajustar las intervenciones formativas al perfil y a las necesidades de los pacientes y de sus familiares. También se detectó la necesidad de modificar la percepción de los SFH entre los pacientes, siendo clave la comunicación proactiva del rol sanitario de los farmacéuticos de hospital en el entorno asociativo, la implicación en sus actividades y la potenciación de la presencia institucional de la SEFH. Los espacios de encuentro y el diálogo entre los farmacéuticos de hospital y las asociaciones son ineludibles en pos de la mejora de la formación y la activación de pacientes con enfermedades raras y sus familiares (70).

LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES CON EERR

Los pacientes que conviven con una ER se enfrentan a diario a múltiples dificultades como son: el desconocimiento del diagnóstico y/o tratamiento, la dificultad de acceso a la información y la localización de los profesionales o centros especializados. Debido a que son patologías de difícil diagnóstico, en ocasiones los pacientes sufren discriminación en la asistencia sanitaria. Todo ello hace necesario la búsqueda de soluciones que proporcionen equidad y la plena integración social, sanitaria, educativa y laboral de estas personas.

La acción social se ha canalizado a través de las asociaciones de pacientes que realizan sus actividades conjuntas a través de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) que es una plataforma de organizaciones de pacientes con EERR formada por 327 entidades que representan a más de 700 patologías y a más de 95.500 personas y tiene presencia en las 17 Comunidades Autónomas y en las ciudades de Ceuta y Melilla, a través de 7 sedes físicas y 12 coordinadores de zona

FEDER tiene como misión unir a toda la comunidad de familias con ER en España, haciendo visibles sus necesidades comunes y proponiendo soluciones para mejorar su calidad de vida, representando sus intereses, defendiendo sus derechos y promoviendo mejoras concretas para lograr su plena inclusión social. Para ello, desarrolla una cartera de servicios de información y orientación, de atención psicológica, de asesoría jurídica, de atención educativa y de atención a casos sin diagnóstico.

Otro de sus ejes estratégicos es la ayuda a la investigación y el conocimiento, realizando paralelamente formación tanto a profesionales como a pacientes, por iniciativa propia y conjuntamente con la administración pública, universidades, etc.

A nivel internacional son miembro de la junta directiva de EURORDIS (Organización europea de enfermedades raras), participando activamente en diferentes proyectos, como Europlan, redes europeas de referencia, etc.

DESAFÍOS FUTUROS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON EERR

Necesidad de investigación

Dada la escasez de recursos diagnósticos y los pocos tratamientos existentes, la investigación en enfermedades raras resulta fundamental, siendo imprescindible impulsarla garantizando la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en la misma, al ser una población especialmente vulnerable.

FEDER, coincidiendo con el día mundial de las enfermedades raras en 2018, bajo el lema «Construyamos HOY, para el MAÑANA», quiso poner en valor la investigación para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades poco frecuentes y concretamente planteó tres objetivos para el 2027 y para los que la investigación es imprescindible:

- Que todos los pacientes con EERR reciban un diagnóstico preciso, atención y terapia en el plazo de un año desde que acuden a consulta médica.
- Aprobar mil nuevas terapias hasta 2027 para el tratamiento de las patologías poco frecuentes.
- Desarrollo de metodologías que permitan evaluar el impacto de los diagnósticos y las terapias aplicadas en los pacientes.

Especialización y trabajo en red

El lema de FEDER en 2019 en el día de las EERR ha sido:»Las enfermedades raras un desafío integral, un desafío global». La razón de este lema es la necesidad de abordar estas enfermedades bajo un enfoque integral y global. Integral porque por su complejidad y baja prevalencia hace necesarias una alta especialización y concentración de casos, multidisciplinariedad y experiencia para su prevención, diagnóstico y tratamiento y global porque, aunque existen más de 7.000 enfermedades raras identificadas en todo el mundo y cada una presenta una amplia variedad de síntomas, todas ellas tienen una problemática común, independientemente del lugar o país de residencia de quien convive con ella.

Debido a la necesidad de que la atención sea global el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, recientemente, se ha comprometido a integrar el modelo de trabajo de las Redes Europeas de Referencia en el Sistema Nacional de Salud para facilitar el acceso al conocimiento de estas enfermedades en todos los hospitales del país.

Cada red ofrece asistencia a necesidades o intervenciones específicas para dar respuesta a aquellos pacientes con enfermedades que requieren una alta concentración de recursos y conocimientos especializados para su abordaje. En el caso de España, el requisito fundamental para que los hospitales puedan formar parte de estas redes es que estén designados como Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR).

Los objetivos prioritarios de las redes europeas de referencia son

- Incrementar el conocimiento sobre las ER,
- Mejorar el diagnóstico,
- Prestar una atención sanitaria de calidad y accesible rentabilizando los recursos disponibles.
- Reforzar la investigación y la vigilancia epidemiológica a través del impulso de los Registros, BBDD y Biobancos
- Contribuir a favorecer la movilidad del conocimiento y la experiencia entre los países de la Unión Europea.

Necesidad de biobancos, bases de datos y registros de pacientes

Los registros y bases de datos de pacientes son instrumentos imprescindibles para investigar sobre las EERR, mejorar la atención de los pacientes y planificar la asistencia sanitaria pues permiten obtener una muestra de magnitud suficiente para la investigación epidemiológica o clínica.

Los registros de pacientes pueden aportan información muy valiosa sobre la seguridad y efectividad del fármaco, pero también sobre la epidemiología y el curso natural de la enfermedad, resultando esenciales para mejorar el conocimiento de la enfermedad, el reclutamiento de pacientes y el contacto entre las familias. Durante los últimos años, se han dado distintos pasos, tanto en Europa como en España, para optimizar y mejorar la interoperabilidad de los registros y redes de pacientes con enfermedades raras, pero todavía queda un amplio camino por recorrer.

Los biobancos son estructuras creadas con el fin de gestionar muestras biológicas para su uso en investigación y son garantes de la seguridad y de la calidad de las mismas, lo que redunda en calidad de la investigación.

Acceso pleno y equitativo de los pacientes a las terapias contra las enfermedades raras

La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) ha establecido los 4 cuatro pilares sobre los que debería desarrollarse un nuevo marco para asegurar el acceso pleno y equitativo de los pacientes al tratamiento (74). Estos pilares son:

- La disminución de costes y la aceleración de la fase de desarrollo de medicamentos
- El diálogo y cooperación entre las Agencias del Medicamento y las Agencias Evaluadoras de los Estados Miembro para determinar el valor de estos medicamentos
- La cooperación y transparencia de los distintos Sistemas Nacionales de Salud para la fijación de precios razonables
- La generación y seguimiento de las evidencias posteriores a la comercialización que permitan la reevaluación y revisión de precio.

Está claro que la evidencia en el mundo real es imprescindible, todavía más cuando la EMA ha apostado por decisiones de autorización de nuevos medicamentos que se enmarcan en su iniciativa *Medicines Adaptive Pathways to Patients* y para ello es necesaria la recogida y análisis sistemático de los resultados en vida real que permitirán confirmar la efectividad y seguridad del fármaco y conocer el coste pagado por el efecto conseguido, lo que sin duda puede facilitar un precio y un acceso adecuados a los medicamentos realmente innovadores.

Empoderamiento de los pacientes

Es imprescindible cambiar ciertos modelos organizativos, favorecer el trabajo en red y fomentar el papel del paciente como centro del sistema.

Los pacientes son expertos en sus enfermedades y contribuyen de una manera valiosa a la configuración de la investigación, políticas y servicios en el ámbito de las enfermedades raras.

Un paciente empoderado es un paciente con capacidad para decidir, satisfacer necesidades y resolver problemas, con pensamiento crítico y control sobre su vida. Y todo ello se consigue, en primer lugar, con el conocimiento. Corresponde a los profesionales de la salud, pues, transferir los conocimientos y las habilidades para que el ciudadano sea capaz de escoger entre las opciones que tiene al alcance y actuar en consecuencia.

El empoderamiento del paciente implica que el paciente dispone de la máxima información sobre su enfermedad, de cara a su correcto manejo y a facilitar la toma de decisiones sobre su salud en términos de corresponsabilidad con el médico o equipo que le atiende.

La colaboración del paciente permite personalizar los tratamientos, adaptarlos a las condiciones de vida de cada individuo y aumentar su seguridad.

Recomendaciones de búsqueda de soluciones en el ámbito de las EERR

En España y como consecuencia de la diferente regulación entre territorios ha dado lugar a situaciones de inequidad y diferencias de acceso al tratamiento entre Comunidades Autónomas, lo que motivo que 73 asociaciones de pacientes, entidades y sociedades profesionales emitieran, en junio de 2017, unas recomendaciones para la búsqueda de soluciones en el ámbito de las enfermedades raras (75).

Estas recomendaciones son:

- Impulsar un plan de desarrollo e implementación de la Estrategia en EERR del SNS dotándolo de los recursos suficientes.
- Promover el conocimiento general sobre las EERR.
- Promover la investigación en EERR, favoreciendo la viabilidad y sostenibilidad de los laboratorios que investigan en EERR.
- Fortalecer, garantizar y agilizar el procedimiento de designación de los centros, servicios y unidades de Referencia
- Implementar un modelo de asistencia integral que dé respuesta a las personas con enfermedades poco frecuentes, asegurando un diagnóstico pre-

coz y la armonización de un cribado ampliado en todas las Comunidades Autónomas.

- Conseguir un acceso rápido y equitativo al diagnóstico y tratamiento con los medicamentos apropiados en las distintas Comunidades Autónomas, proporcionado la financiación necesaria para ello.
- Aplicar las recomendaciones científicas y clínicas emanadas de los IPT en todos los ámbitos de la gestión sanitaria
- Evitar demoras en las decisiones sobre financiación y precio de los medicamentos.
- Promover la participación en el empleo de las personas con EERR con actuaciones que les permitan realizar su actividad laboral y profesional.
- Favorecer la inclusión educativa, contando con la implicación y formación de todos los profesionales del ámbito educativo.
- Fortalecer los servicios sociales, especialmente los relacionados con la atención a la discapacidad y a la dependencia, así como la coordinación de los servicios de sanidad, sociales, educativos y de empleo tanto en el Estado como en las CC.AA.

REFLEXIÓN FINAL

Las enfermedades raras son un desafío para la comunidad médica e investigadora y para la sociedad en su conjunto. Solo abordando de manera integrada los retos que plantean estas enfermedades se podrá resolver la singularidad que representa este gran conjunto de situaciones únicas.

Los pacientes precisan un diagnóstico correcto en un plazo de tiempo aceptable, así como disponer de acceso precoz al tratamiento que mejore los resultados en salud que realmente les importan, sin compromiso de la seguridad, en un marco que garantice la equidad en el acceso a los medicamentos, que contribuya a la sostenibilidad del sistema sanitario y que coadyuve a la innovación.

El tratamiento adecuado de las enfermedades raras y el uso racional de los medicamentos huérfanos constituyen actualmente uno de los retos más importantes para el Sistema Sanitario, en general, y para los Servicios de Farmacia en particular.

El farmacéutico de hospital puede ofrecer un valor añadido en el proceso de atención integral a los pacientes con enfermedades raras para lograr un uso más eficaz y seguro de los medicamentos huérfanos y conseguir los mejores resultados en salud, siendo imprescindible el trabajo conjunto de todas las partes implicadas, situando al paciente en el centro, para lograrlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Commission. Rare diseases [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [consutado 4 de febrero de 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en.
2. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. Drug Discov Today. 2013;18(3):163-72.
3. Comisión Europea. Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes de 1999-2003. Decisión nº 1295/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999. 1999 [consultado 5 de febrero de 2019]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/raredis_wpgm99_es.pdf.
4. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navar. 2008;31:9-20.
5. FEDER. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España (ENSERio). Datos 2016-2017 [Internet]. 2018 [consultado 6 de febrero de 2019]. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/images/RESUMEN_EJECUTIVO_ENSERio_FINAL.pdf.
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia Nacional de ER Actualización 2014 [Internet]. [consultado 5 de febrero de 2019]. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/index.php/publicaciones-de-feder/1314-estrategia-nacional-de-er.
7. Regulation (EC) No 141/2000 of the European parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal Lex nº18, (22-1-2000).
8. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2012;12(1):23-9.
9. Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W, Sowada C, Pilc A. Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. Front Pharmacol. 2018;9:1263.
10. European Medicines Agency. Orphan medicines figures 2000- 2018 [Internet]. 2019 [consultado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2018_en.pdf.
11. Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern? Orphanet J Rare Dis. 2013;8:164.
12. Pontes C, Fontanet JM, Vives R, Sancho A, Gómez-Valent M, Ríos J, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):206.
13. Zozaya N, Villoro R y Hidalgo A. Evidencia clínica de los medicamentos huérfanos, autorización comercial y registros de pacientes. NewsRARE. 2016;1(2):6-16.
14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Trials in Small Populations. [Internet]. 2006 [con-

sultado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf.

15. Garjón Parra J. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. Bitn. 2015;23(1).
16. Hernandez C. Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea. En: Ayuso C,Dal-Ré R y Palau F. (directores). En: Ética en la investigación de las Enfermedades raras. Madrid: Ergon; 2016. p. 87-102.
17. Hawkes N. Specialists attack drug agency's fast track approval scheme. BMJ. 1 de junio de 2016;353:i3060.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. [consultado 11 de marzo de 2019]. Disponible en: https://reec.aemps.es/reec/public/advancedsearch.html.
19. Ministerio de sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 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. BOE; 2015 (25 de julio de 2015).
20. Ministerio de Sanidad Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE; 2009 (20 de julio de 2009).
21. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. Am J Med Genet A. 2017;173(9):2307-22.
22. Cox GF. The art and science of choosing efficacy endpoints for rare disease clinical trials. Am J Med Genet A. 2018;176(4):759-72.
23. Benjamin K, Vernon MK, Patrick DL, Perfetto E, Nestler-Parr S, Burke L. Patient-Reported Outcome and Observer-Reported Outcome Assessment in Rare Disease Clinical Trials: An ISPOR COA Emerging Good Practices Task Force Report. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2017;20(7):838-55.
24. Rothman ML, Beltran P, Cappelleri JC, Lipscomb J, Teschendorf B, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcomes: conceptual issues. Value Health. 2007;10 (2):S66-75.
25. Food and Drug Administration. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry [Internet] 2019 [consultado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM629579.pdf.
26. Brundage M, Blazeby J, Revicki D, Bass B, de Vet H, Duffy H, et al. Patient-reported outcomes in randomized clinical trials: development of ISOQOL reporting standards. Qual Life Res. 2013;22(6):1161-75.
27. Pueyo-Velasco JI, Rejas-Gutiérrez J. Resultados comunicados por el paciente en las fichas técnicas de medicamentos aprobados en España durante el período 2000-2012. Rev Esp Salud Pública. 2014;88:613-27.
28. Slade A, Isa F, Kyte D, Pankhurst T, Kerecuk L, Ferguson J, et al. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):61.

29. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(3):597-616.

30. Basch E, Bennett AV. Patient-reported outcomes in clinical trials of rare diseases. J Gen Intern Med. 2014;29 Suppl 3:S801-803.

31. Powers JH, Patrick DL, Walton MK, Marquis P, Cano S, Hobart J, et al. Clinician-Reported Outcome Assessments of Treatment Benefit: Report of the ISPOR Clinical Outcome Assessment Emerging Good Practices Task Force. Value Health. 2017;20(1):2-14.

32. Zamora, B, Maignen, F, O'Neill, P, Mestre-Ferrandiz & garau, M. Comparing Access to Orphan Medicinal Products (OMPs) in the United Kingdom and other European Countries. OHE Consulting Report; 2017.

33. Zozaya N, Alcala B. Enfermedades raras. El acceso a los medicamentos huérfanos. NewsRARE. 2018;2(4):10-20.

34. Iniesta M,Zetchi N, Lopez N,Cuesta M,Brosa M. Situación actual sobre la accesibilidad a los medicamentos huérfanos en España. XXXVII Jorn Econ Salud. septiembre de 2017.

35. Badia X, Shepherd J. European Commission approved Orphan Drugs between 2012 & 2016. Analysis of P&R situation in Spain. Omakase consultig; 2018.

36. Núñez M, Gil B, Sacristán JA and Dilla T. Analysis of Orphan Drugs Marketed in Spain during the Period 2010-2015: Epidemiological, Clinical and Economic Characteristics. Health Econ Outcome Res. 2017;3(3):140.

37. Medic G, Korchagina D, Young KE, Toumi M, Postma MJ, Wille M, et al. Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. J Mark Access Health Policy. 2017;5(1):1299665.

38. Nicholl DJ, Hilton-Jones D, Jacqueline Palace, Richmond S, Finlayson S, Winer J, et al. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. BMJ. 2010;341:c6466.

39. Fontanet M ,Torrent-Farnell J, Pontes C. Acceso y financiación de medicamentos para enfermedades raras: ¿precisa de singularidad? En: Gol-Montserrat J y Pi-Corrales G (coord). El Libro Blanco de las Enfermedades Raras en España. Fundación Gaspar Casal. Madrid; 2018. p. 57-79.

40. Hidalgo A. Consideraciones económicas de los Medicamentos Huérfanos en España. En: Gol-Montserrat J y Pi-Corrales G (coord). El libro Blanco de las Enfermedades Raras en España. Fundación Gaspar Casal. Madrid; 2018. p. 81-107.

41. Zozaya N, Villoro R y Hidalgo A. Enfermedades raras. Evaluación económica y financiación de los medicamentos huérfanos. NewsRARE. 2017;2(3):7-16.

42. Garau, M. and Mestre-Ferrandiz, J. Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. OHE Brief. 2009;52:1-24.

43. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. Health Econ. 2018;27(4):746-61.

44. Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. Orphanet J Rare Dis. 2015;3(10):53.

45. Schlander M, Garattini S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, et al. Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. J Mark Access Health Policy. 2016;4.

46. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? Orphanet J Rare Dis. 2012;7:74.

47. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: a scoping review and decision framework. PharmacoEconomics. 2015;33(3):255-69.

48. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. Can the EVIDEM Framework Tackle Issues Raised by Evaluating Treatments for Rare Diseases: Analysis of Issues and Policies, and Context-Specific Adaptation. PharmacoEconomics. 2016;34(3):285-301.

49. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:42.

50. Degtiar I. A review of international coverage and pricing strategies for personalized medicine and orphan drugs. Health Policy Amst Neth. 2017;121(12):1240-8.

51. Simoens S, Cassiman D, Dooms M, Picavet E. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? Drugs. 2012;72(11):1437-43.

52. Zozaya N., Villoro R., Hidalgo Á., Sarría A. Criterios de financiación y reembolso de los Medicamentos Huérfanos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. Ministerio de Economía y Competitividad; 2016.

53. Bourke SM, Plumpton CO, Hughes DA. Societal Preferences for Funding Orphan Drugs in the United Kingdom: An Application of Person Trade-Off and Discrete Choice Experiment Methods. Value Health. 2018;21(5):538-46.

54. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? BMJ. 2005;331(7523):1016-9.

55. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJM. 2005. 2005;98(11):829-36.

56. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care. 2007;23(1):36-42.

57. Radaelli G, Lettieri E, Masella C, Merlino L, Strada A, Tringali M. Implementation of EUnetHTA core Model® in Lombardia: the VTS framework. Int J Technol Assess Health Care. 2014;30(1):105-12.

58. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making–An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value Health 2016;19(1):1-13.

59. EVIDEM Collaboration. EVIDEM Framework 10 th edition- Overview [Internet]. 2017 [consultado 24 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.evidem.org/evidem-framework/.

60. Drake JI, de Hart JCT, Monleón C, Toro W, Valentim J. Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016. J Mark Access Health Policy. 2017;5(1):1360545.
61. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, et al. Drug Evaluation and Decision making in Catalonia: Development and validation of a methodological Framework based on multi-criteria decision analysis (MCDA) for orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care. 2017;33(1):111-20.
62. Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs-a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? Front Public Health. 2018;6:287.
63. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barrios JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido. Gac Sanit. 2010;24(6):491-7.
64. Campillo-Artero C, del Llano J, Poveda JL. Risk sharing agreements: with orphan drugs?. Farm Hosp. 2012;36(6):455-63.
65. Barak A, Shankar Nandi J. Orphan drugs: pricing, reimbursement and patient access. Int J Pharm Healthc Mark. 2011;5(4):299-317.
66. Segú JL,Puig J, Espinosa C (Coord). Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basado en resultados en el ámbito farmacoterapéutico (acuerdos de riesgo compartido). Barcelona: Servei Catalá de la Salut. Catsalut; 2014. 68 p.
67. Zozaya N, Oliva J, Hidag A (eds). El Análisis de Decisión Multi-Criterio en el ámbito sanitario. Madrid:Fundación Weber; 2018.
68. Departamento de Sanidad. Gobierno de Aragón. ORDEN SAN/1112/2017, de 20 de julio, por la que se crea y regula la Red de uso racional del medicamento y productos sanitarios de Aragón. BOA; 2017(8-8-2017).
69. Ministerio de Sanidad Y Consumo. Consenso sobre Atención Farmacéutica [Internet]. Madrid; 2002 [consultado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/home.htm.
70. Edo MD y Poveda JL. Acceso y utilización de medicamentos para enfermedades raras en el contexto de la farmacia hospitalaria. En: Gol-Montserrat J y Pi-Corrales G (coord). El libro Blanco de las Enfermedades Raras en España. Fundación Gaspar Casal. Madrid; 2018.p. 109-26.
71. Gras-Colomer E, Martínez-Gómez M-A, Climente-Martí M, Fernandez-Zarzoso M, Almela-Tejedo M, Giner-Galvañ V, et al. Relationship Between Glucocerebrosidase Activity and Clinical Response to Enzyme Replacement Therapy in Patients With Gaucher Disease Type I. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(1):65-71.
72. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Madrid; 2014. [consultado 15 de febrero de 2019] Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf.
73. Heitner R, Arndt S, Levin JB. Imiglucerase low-dose therapy for paediatric Gaucher disease–a long-term cohort study. S Afr Med J. 2004;94(8):647-51.

74. EURORDIS. Breaking the Access Deadlock to Leave No One Behind [Internet]. 2018. [consultado 3 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.eurordis.org/content/breaking-access-deadlock-leave-no-one-behind.

75. Recomendaciones para la búsqueda de soluciones en el ámbito de las enfermedades raras. [Internet]. 2017. [consultado 15 de febrero de 2019] Disponible en: https://enfermedades-raras.org/images/pdf/Documento-de-recomendaciones-FEBRERO-2017.pdf.

ANEXO I. MEDICAMENTOS HUÉRFANOS AUTORIZADOS EN LA UNIÓN EUROPEA Y SU SITUACIÓN EN ESPAÑA

Principio activo	Nombre comercial	Indicación	Aprobación condicional	Aprobación circunstancias excepcionales	Solicitada comercialización en España	Financiado en España
Lutecio(177LU) Oxodotreotida	Lutathera	Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	no	no	sí	en estudio
Afamelanotida	Scenesse	Tratamiento de la protoporfiria eritropoyética	no	sí	sí	no
Albutrepenonacog alfa	Idelvion	Tratamiento de la hemofilia B	no	no	sí	no
Amifampridina	Firdapse	Tratamiento del síndrome miasténico de Lambert-Eaton	no	sí	sí	no
Asfotasa alfa	Strensiq	Tratamiento de la hipofosfatasia	no	sí	sí	no
Atalureno	Translarna	Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne	sí	no	sí	no
Autologous CD34+ cells transfected with retroviral vector containing adenosine deaminase gene	Strimvelis	Tratamiento de inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosin deaminasa	no	no	no	no
Avelumab	Bavencio	Tratamiento del carcinoma de células de Merkel	no	no	sí	sí
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Tratamiento de linfoma B difuso de células grandes refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes	no	no	sí	en estudio
Aztreonam lisina (uso inhalado)	Cayston	Tratamiento de infecciones pulmonares por bacterias Gram –en pacientes con fibrosis quística	no	no	sí	sí
Bedaquilina	Sirturo	Tratamiento de la tuberculosis	sí	no	sí	no
Blinatumomab	Blincyto	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda	sí	no	sí	no
Brentuximab vedotin	Adcetris	Tratamiento del linfoma cutáneo de células T; linfoma anaplásico de células grandes y linfoma de Hodgkin	sí	no	sí	sí
Bromelaina	NexoBrid	Extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo	no	no	sí	no
Budesonida	Jorveza	Tratamiento de esofagitis eosinofílica	no	no	sí	en estudio
Burosumab	Crysvita	Tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X	sí	no	sí	en estudio
Cabozantinib	Cometriq	Tratamiento del carcinoma medular de tiroides	sí	no	sí	no

Cafeina citrato	Peyona	Tratamiento de la apnea primaria en prematuros	no	no	sí	sí
Caplacizumab	Cablivi	Tratamiento de purpura trombocitopénica trombótica	no	no	sí	en estudio
Carfilzomib	Kyprolis	Tratamiento de mieloma múltiple	no	no	sí	sí
Carglumico acido	Carbaglu	Tratamiento de la academia isovalérica; academia metilmalónica; academia propiónica	no	no	sí	sí
Células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas ex vivo, conteniendo celulas madre	Holoclar	Tratamiento de las lesiones corneales com deficiencia de células madre limbares debida a quemaduras oculares	sí	no	sí	no
Cenegermina	Oxervate	Tratamiento de la queratitis neurotrófica	no	no	sí	en estudio
Cerliponase alfa	Brineura	Tratamiento de la lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2	no	sí	no	no
Chenodeoxycholic acid	Chenodeoxycholic acid Leadiant	Tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal	no	sí	no	no
Ciclosporina	Verkazia	Tratamiento del linfoma cutáneo de células T	no	no	no	no
Clormetina	Ledaga	Tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios	no	no	sí	no
Colico acido	Kolbam	Tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios	no	sí	no	no
Colico acido	Orphacol	Tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios	no	sí	sí	sí
Daratumumab	Darzalex	Tratamiento de mieloma múltiple	no*	no	sí	sí para determinadas indicaciones
Darvadstrocel	Alofisel	Tratamiento de fistulas anales	no	no	sí	en estudio
Daunorubicina / citarabina liposomal	Vyxeos	Tratamiento de leucemia mieloide aguda	no	no	sí	en estudio
Decitabina	Dacogen	Tratamiento de leucemia mieloide aguda	no	no	sí	sí
Defibrotide	Defitelio	Tratamiento de la enfermedad hepatica veno-oclusiva	no	sí	no	no
Delamanid	Deltyba	Tratamiento de la tuberculosis	sí	no	sí	sí
Dinutuximab beta	Qarziba	Tratamiento de neuroblastoma	no	sí	sí	en estudio
Eculizumab	Soliris	Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna; del sindrome hemolítico urémico atípico; miastenia gravis	no	no	sí	sí

Edotreotida	SomaKit TOC	Diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos	no	no	sí	sí
Eftrenonacog alfa	Alprolix	Tratamiento la hemofilia B	no	no	sí	no
Eliglustat	Cerdelga	Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher	no	no	sí	sí
Elosulfasa alfa	Vimizim	Tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV A o enfermedad Morquio A	no	no	sí	no
Everolimus	Votubia	Tratamiento de la esclerosis tuberosa	no	no	sí	sí
Factor X(humano)	Coagadex	Tratamiento de la deficiencia hereditaria de factor X	no	no	no	no
Fenilbutirato de Glicerilo	Ravicti	Tratamiento crónico de pacientes con trastornos del ciclo de la urea (TCU) como deficiencias de carbamoilfosfato-sintetasa I (CFS), ornitina carbamoiltransferasa (OTC), argininosuccinato-sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL), arginasa I (ARG) y síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria de ornitina-translocasa (HHH])	no	no	sí	sí
Gemtuzumab Ozogamicin	Mylotarg	Tratamiento la Leucemia mieloide aguda	no	no	sí	en estudio
Glibenclamida	Amglidia	Tratamiento de la diabetes neonatal	no	no	no	no
Hidrocortisona	Plenadren	Tratamiento de la insuficiencia adrenal	no	no	sí	no
Hormona paratiroidea	Natpar	Tratamiento del hipoparatiroidismo	sí	no	sí	no
Ibrutinib	Imbruvica	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica; linfoma de células del manto; macroglobulinemia de Waldenström	no	no	sí	sí
Icatibant	Firazyr	Tratamiento del angioedema	no	no	sí	sí
Idebenona	Raxone	Tratamiento de neuropatía hereditaria óptica de Leber	no	sí	sí	en estudio
Inotersen	Tegsedi	Tratamiento de polineuropatía en pacientes con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR)	no	no	no	no
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B	no	no	sí	en estudio
Irinotecan nanoliposomal	Onivyde	Tratamiento del cáncer pancreático	no	no	sí	sí para determinadas indicaciones

Isavuconazol	Cresemba	Tratamiento de la mucormicosis y de la aspergillosis invasiva	no	no	sí	sí
Ivacaftor	Kalydeco	Tratamiento de la fibrosis quística	no	no	sí	sí
Ixazomib	Ninlaro	Tratamiento de mieloma múltple	sí	no	sí	no
Ketoconazol	Ketoconazole HRA	Tratamiento de síndrome de Cushing	no	no	no	no
Lanadelumab	Takhzyro	Tratamiento de angioedema hereditario	no	no	no	no
Lenalidomida	Revlimid	Tratamiento de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto	no	no	sí	sí
Letermovir	Prevymis	Profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus en adultos receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	no	no	sí	en estudio
Linfocitos T Alogénicos Modificados Genéticamente para expresar el gen Suicida TK	Zalmoxis	Tratamiento complementario en adultos que hayan recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas	sí	no	sí	en estudio
Macitentan	Opsumit	Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	no	no	sí	sí
Manitol	Bronchitol	Tratamiento de la fibrosis quística	no	no	sí	no
Mercaptamina bitrartrato	Procysbi	Tratamiento de cistinosis	no	no	sí	en estudio
Mercaptamina hidrocloruro	Cystadrops	Tratamiento de cistinosis	no	no	sí	no
Mercaptopurina	Xaluprine	Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda	no	no	sí	no
Metreleptina	Myalepta	Tratamiento de la lipodistrofia familiar parcial; síndrome de Barraquer-Simons; síndrome de Lawrence; syndrome de Berardinelli-Seip	no	sí	sí	en estudio
Mexiletine	Namuscla	Tratamiento de trastornos miotónicos	no	no	no	no
Midostaurina	Rydapt	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda; mastocitosis	no	no	sí	en estudio
Mifamurtida	Mepact	Tratamiento de osteosarcoma	no	no	sí	sí
Migalastat	Galafold	Tratamiento de la enfermedad de Fabry	no	no	sí	sí
Miglustat	Zavesca	Tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C	no	no	sí	sí
Mogamulizumab	Poteligeo	Tratamiento de pacientes adultos con micosis fungoide (MF) o síndrome de Sézary	no	no	no	no

Nilotinib	Tasigna	Tratamiento de leucemia mieloide crónica	no	no	sí	sí
Nintedanib	Ofev	Tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática	no	no	sí	sí
Niraparib	Zejula	Tratamiento de cáncer de ovario	no	no	sí	en estudio
Nusinersen	Spinraza	Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q	no	no	sí	sí para determinadas indicaciones
Obeticolico ácido	Ocaliva	Tratamiento de la cirrosis biliar primaria	sí	no	sí	sí
Obinutuzumab	Gazyvaro	Tratamiento de leucemia linfocítica crónica; linfoma folicular	no	no	sí	sí para determinadas indicaciones
Ofatumumab	Arzerra	Tratamiento de leucemia linfocítica crónica	no	no	sí	sí
Olaratumab	Lartruvo	Tratamiento de sarcoma de tejidos blandos	sí	no	sí	sí
Panobinostat	Farydak	Tratamiento de mieloma múltiple	no	no	sí	no
Para-aminosalicilico acido	Granupas	Tratamiento de tuberculosis	no	no	sí	no
Pasireotida	Signifor	Tratamiento de la acromegalia, syndrome de Cushing	no	no	sí	sí para determinadas indicaciones
Patisiran	Onpattro	Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina	no	no	sí	en estudio
Pirfenidona	Esbriet	Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática	no	no	sí	sí
Pitolisant	Wakix	Tratamiento de la narcolepsia	no	no	sí	no
Plerixafor	Mozobil	Potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo	no	no	sí	sí
Pomalidomida	Imnovid	Tratamiento de mieloma múltiple	no	no	sí	sí para determinadas indicaciones
Ponatinib	Iclusig	Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda; leucemia mieloide crónica	no	no	sí	sí

Riociguat	Adempas	Tratamiento de hipertensión arterial pulmonar incluyendo la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	no	no	sí	sí
Sapropterina	Kuvan	Tratamiento de la hiperfenilalaninemia	no	no	sí	sí
Sebelipasa	Kanuma	Tratamiento de la deficiencia de lipasa ácida lisosomal	no	no	sí	sí
Siltuximab	Sylvant	Tratamiento de enfermedad de Castleman	no	no	sí	sí
Sorafenib tosylate	Nexavar	Tratamiento de cáncer folicular de tiroides y el cancer papilar de tiroides	no	no	sí	sí
Tafamidis	Vyndaqel	Tratamiento de la polineuropatía familiar amiloide	no	sí	sí	sí
Tasimelteon	Hetlioz	Tratamiento del trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas («no-24») en adultos completamente ciegos	no	no	no	no
Teduglutide	Revestive	Tratamiento del síndrome de intestino corto	no	no	sí	sí
Telotristat	Xermelo	Tratamiento de la diarrea del síndrome carcinoide en combinación con análogos de la somatostatina	no	no	sí	no
Temsirolimus	Torisel	Tratamiento de linfoma de células del manto	no	no	sí	sí
Tezacaftor/ivacaftor	Symkevi	Tratamiento de la fibrosis quística	no	no	sí	en estudio
Tiotepa	Tepadina	Acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyética	no	no	sí	sí
Tisagenlecleucel	Kymriah	Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de células B; linfoma B difuso de célula grande	no	no	sí	sí para determinadas indicaciones
Tobramicina (polvo inhalación)	Tobi Podhaler	Tratamiento de la infección por Pseudomonas aeruginosa en pacientes con fibrosis quística	no	no	sí	no
Trabectedin	Yondelis	Tratamiento del cáncer de ovario	no	no	sí	sí
Velaglucerasa alfa	Vpriv	Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher	no	no	sí	sí
Velmanasa alfa	Lamzede	Tratamiento de alfa-manosidosis	no	sí	sí	en estudio
Vestronidasa alfa	Mepsevii	Tratamiento de mucopolisacaridosis tipo VII (Síndrome de Sly)	no	sí	sí	en estudio
Voretigene Neparvovec	Luxturna	Tratamiento de enfermedad retiniana hereditaria (Amaurosis congénita de Leber e iretinitis pigmentosa)	no	no	no	no

Discurso de Contestación

Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas

Secretario y Académico Fundador
Academia de Farmacia Reino de Aragón

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de farmacia «Reino de Aragón,
Excmas. Autoridades,
Ilmas. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores:

Es un honor para mí ocupar este estrado en el solemne acto de entrada de una nueva académica de número que realza la ya importante lista de ilustres farmacéuticos que componen esta cada vez más influyente Academia de Farmacia «Reino de Aragón». Debo añadir que realizar la contestación al discurso de entrada que acaba de realizar la ya Académica Numeraria, Dra. María Reyes Abad Sazatornil además de un honor es una gran satisfacción tanto desde el punto de vista personal, como profesional, pero también es una gran responsabilidad, siendo consciente que los vínculos, tanto personales como profesionales, que me unen a la nueva académica sin duda no me permiten exponer con extensión y justicia todos los méritos de la recipiendaria.

La Dra. Abad es natural de Zaragoza pero su alma ha sido y es borjana. Sus padres Miguel Ángel, natural de Paniza e Inmaculada oscense de Boltaña modelaron su carácter aragonés. Su madre, farmacéutica de la generación de los farmacéuticos titulares, se aposentó en Borja e inoculó la profesión a la recipiendaria y su hermana. Estudió el bachillerato en las Escolapias donde enseguida fue reconocida por sus profesores como alumna aventajada dadas las excelentes calificaciones que obtenía en las diferentes asignaturas. El COU lo realizó en Lasalle, decidiendo estudiar inevitablemente Farmacia, siendo Pamplona la ciudad elegida para realizar dicha carrera universitaria. Se licenció brillantemente en Farmacia en la Universidad de Navarra en junio de 1982, acumulando nada menos que catorce sobresalientes y diez matrículas de honor a lo largo de la carrera. En septiembre del mismo año obtuvo el grado de licenciatura.

Tras concluir la carrera se presentó a la prueba nacional selectiva de formación de postgraduados, consiguiendo en 1983 plaza de farmacéutica residente en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet, dirigido por la Dra. Mercedes Mendaza Beltrán. Terminada su etapa de residencia en 1986, en ese mismo año ocupa la plaza de farmacéutica adjunta con carácter de interinidad en el Hospital Ruiseñores de Zaragoza que por esos años funcionaba como la maternidad de la ciudad, siendo el Servicio de Farmacia que dirigía, responsable también de la atención farmacéutica del Hospital San Jorge, que en esos momentos se estaba reconvirtiendo en un hospital geriátrico. Al año siguiente obtiene la plaza de farmacéutica especialista de área en propiedad del Hospital Ruiseñores,

cambiado su denominación en el año 1990 a farmacéutica especialista de área del Hospital Geriátrico San Jorge al cerrarse el Hospital Ruiseñores.

Los quince años que estuvo a cargo del Servicio de Farmacia del hospital Geriátrico San Jorge fueron años de gran actividad, siendo nombrada Coordinadora de Calidad del hospital en 2002, desarrollando dos de los campos profesionales donde destacaron sus aportaciones, como la geriatría y el paciente polimedicado y la aplicación de las normas de calidad al hospital en general y a la farmacia de hospital en particular. Cabe reseñar que en este tiempo, concretamente entre 2000 y 2004, desempeñó el cargo de vocal de farmacia hospitalaria en la Junta de Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.

En el año 2005 se traslada como farmacéutica especialista de área al Hospital Universitario Miguel Servet, su hospital de referencia desde todos los puntos, organizativo, sanitario y sentimental. Tres años más tarde obtiene por concurso la plaza de Jefe de Servicio de Farmacia del principal hospital aragonés, cargo que ocupa actualmente. Esto significó multiplicar su actividad. Compaginó su nuevo cargo con el de vocal de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital durante ocho años. Fue nombrada Representante de Aragón en el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos, a partir de 2013. Coordinadora del Grupo Español de medicamentos huérfanos y enfermedades raras de la SEFH, desde su constitución en 2013 hasta el año 2018 y actualmente miembro del mismo.

En 2017, termina los trabajos para la obtención del grado de doctor. Presenta su tesis en la Universidad de Zaragoza con la calificación «apto cum laude» con la tesis doctoral «Efectividad y coste de las terapias biológicas en artritis reumatoide. Factores asociados a la optimización posológica.», teniendo como directoras de tesis a la Dra. Mª José Rabanaque Hernández y la Dra. Herminia Navarro Aznárez.

Es autora de 40 artículos en revistas nacionales y extranjeras y numerosas comunicaciones a congresos y conferencias en simposios y mesas redondas. Investigadora colaboradora en dos proyectos competitivos. Coautora de capítulos en varios libros. Desde el punto de vista docente ha impartido distintos cursos, conferencias y seminarios y dentro de sus funciones en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Miguel Servet realizando actividades de docencia pregrado como profesora asociada de la Universidad de Navarra y tutora de prácticas de la Universidad San Jorge de Zaragoza. En docencia postgrado durante el periodo como Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Miguel Servet se han formado veinte especialistas en Farmacia Hospitalaria. Es asimismo responsable y profesora de la asignatura Farmacovigilancia y Uso Racional del medicamento en el Master de Salud Pública. Universidad de Zaragoza desde 2010 hasta el presente y profesora de la asignatura de Calidad y Seguridad en los Servicios Sanitarios en el mismo Master desde 2012.

Entre otros premios destaca la de farmacéutica del año concedida por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.

Casada con Dr. Joaquín Aibar Lete, natural de Magallón, Ingeniero Agrícola por la Universidad Politécnica de Madrid, doctorándose en la misma universidad con la tesis titulada «Biología y Control de la Avena loca (Avena sterilis subsp.

ludoviciana) en Aragón». Es profesor Titular de Universidad en la Escuela Politécnica Superior de Huesca. Tienen tres hijos. Pilar que ha continuado la estela de su madre y es especialista en Farmacia Hospitalaria, Reyes ingeniera química y Joaquín veterinario.

Para acercarnos a describir la faceta farmacéutica de la Dra Abad es necesario acudir a Victoria Camps que en su libro «Virtudes públicas» incluye entre las virtudes propias de nuestro tiempo la de la profesionalidad, que la hace equivaler a la excelencia, queriendo con ello expresar, la cualidad de una persona comprometida y moralmente responsable en el desempeño de su actividad diaria que une la competencia técnica y científica con la capacidad moral. Pienso que la definición que puede acercarse para describir a Reyes es la de la profesionalidad, tal y como la describe Victoria Camps, pero hay que añadir que es incansable en el trabajo inteligente y siempre inundada de humanidad.

Personalmente Reyes es profundamente familiar y amiga de sus amigos. Es una brillante conversadora y una incansable andarina, enamorada del campo, especialmente su Campo de Borja, donde recoger setas y elaborar exquisitas recetas con ellas complementan su amor a la tierra, eso sí, siempre que están destinadas a sus amistades. Es feliz con una mesa de incontables amigos conversando tras una comida preparada por ella.

La brillante conferencia que ha desarrollado la Dra. Abad sobre «Los medicamentos huérfanos, un reto para el sistema sanitario público» muestra sus conocimientos sobre enfermedades raras y los medicamentos destinados a tratamiento de las mismas. Resulta evidente que el desarrollo de nuevos medicamentos durante las últimas décadas ha contribuido a mejorar notablemente el nivel de salud de la población, disminuyendo la mortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los llamados medicamentos «huérfanos» están destinados a tratar enfermedades que, por su rareza no resultan atractivos a los patrocinadores, quienes se muestran reacios a desarrollarlos bajo las condiciones de mercado habituales, ya que el pequeño tamaño del mercado al que van dirigidos no permitiría recuperar el capital invertido en la investigación y en el desarrollo del producto. Ha revisado su problemática basada en que, a diferencia de otros medicamentos, su utilización no garantiza necesariamente que el fármaco cumpla los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la autorización de comercialización para el tratamiento de la enfermedad. Esto da lugar a dificultades para su utilización normalizada, revisando las distintas formas de acceso por parte de los pacientes a este tipo de tratamientos y la necesaria evaluación que se tiene que realizar de sus resultados. Por último y no menos importante, hay que señalar los costes derivados de la utilización de este tipo de medicamentos en función de los resultados en salud obtenidos. Resumiendo una gran conferencia sobre un tema farmacéutico controvertido desde distintos puntos de vista: científico, sanitario y social.

Permítanme cerrar esta presentación con el convencimiento de que esta Academia puede sentirse orgullosa del ingreso de la Dra. Abad. Reyes, bienvenida, es un honor y una satisfacción para mí poder anticiparme y desearte mis más sinceras felicitaciones y mostrar en nombre de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» la alegría por tu incorporación.

Edición patrocinada por:

Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza