

# Reflexiones éticas sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos

**Pau Ferrer Salvans**

Farmacólogo Clínico del Hospital  
Universitari Joan XXIII de Tarragona.  
Colaborador del IBB. Máster en Bioética.  
pferrer@ibb.hsjdbcn.org

## resumen

Las enfermedades con menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes representan, una por una, una rareza que suele quedar huérfana de tratamiento, aunque conjuntamente constituyen un problema de salud que afecta a millones de personas. Para reivindicar el derecho a un tratamiento, los pacientes se han asociado en una federación y los estados han concedido ayudas a los pacientes y a la industria farmacéutica para que invierta en desarrollar medicamentos para las enfermedades raras.

## **PALABRAS CLAVE**

**enfermedades raras,  
medicamentos huérfanos, precio  
medicamentos**

## abstract

Those diseases with less than 5 cases for every 10000 inhabitants represent, one by one, a rarity that is usually untreated, even though they affect millions of people if taken all together. In order to achieve their right to be treated these patients have teamed up in a federation and the states have helped the patients and the pharmaceutical industry for them to invest in developing drugs for rare diseases.

## **KEYWORDS**

**rare diseases, orphan drugs,  
drug prices**

## Introducción al concepto de enfermedad rara

En la década de los 70 empezó a producirse un fenómeno resultante de la expansión de la industria farmacéutica, consistente en que había unos medicamentos que tenían muy poca salida de ventas, un bajo consumo, que se hacía más evidente al compararlos con el éxito de algunas de las nuevas sustancias, como por ejemplo los antibióticos. Esta situación desembocó en que muchos de estos medicamentos de poca venta se dejaron de producir, y hubo enfermedades que se quedaron sin tratamiento, huérfanas de medicación, porque no valía la pena dedicarles recursos. Hay que tener en cuenta que, con el progreso técnico, el desarrollo de un fármaco puede llegar a costar unos 750 millones de euros, que se han de recuperar con las ventas posteriores. Al mismo tiempo, el progreso científico ha ido poniendo en evidencia que existían enfermedades (algunas descubiertas desde hacía poco) que nunca habían tenido tratamiento, precisamente por ser raras y desconocidas. Con estudios epidemiológicos cuidadosos, se fue detectando paulatinamente la existencia de casos casi excepcionales, que poco a poco iban adquiriendo su personalidad dentro de la medicina. De hecho, actualmente, hay tantos medicamentos huérfanos (sin enfermos) como enfermedades huérfanas (sin medicamentos) y es esta aproximación más moderna a las enfermedades raras, muchas candidatas a tratamientos biotecnológicos, la que se considera válida ahora. De una manera arbitraria se acepta que una enfermedad rara es aquella que muestra una prevalencia por debajo de 5 casos por cada 10.000 personas en la población de

referencia,<sup>1</sup> variando un poco el número definitorio de un país a otro. Escudero y cols.<sup>1</sup> estudiaron la producción científica sobre enfermedades raras y descubrieron que este concepto no se introdujo en los términos de búsqueda (Mesh) de la base de datos MEDLINE hasta el año 2003 (hay que subrayar que sólo hace 7 años) y que, a pesar de ello, para encontrar las referencias bibliográficas, se debía buscar enfermedad por enfermedad o introducir términos como “errores congénitos del metabolismo”, “inmunodeficiencias primarias”, u otros descriptivos, para acceder a grupos de trabajos científicos específicos. Los autores escribían en este trabajo: “el desarrollo de la investigación en enfermedades raras es escaso debido a la dificultad generada por la falta de identificación de los pacientes y su dispersión geográfica, que impide reunir en un solo centro el volumen de muestra suficiente”. Es decir, la falta de pacientes reunibles en grupos de estudio impedía la generación de nuevos conocimientos.

*Actualmente, hay tantos medicamentos huérfanos (sin enfermos) como enfermedades huérfanas (sin medicamentos) y es esta aproximación más moderna a las enfermedades raras, muchas candidatas a tratamientos biotecnológicos, la que se considera válida ahora*

## El entorno de las enfermedades raras

No es fácil intuir la situación, y las enfermedades raras representan algo más

que una frecuencia baja de incidencia o de prevalencia. Muchas veces se trata de enfermedades metabólicas o genéticas difíciles de diagnosticar, con patrones sintomáticos que muchos médicos no llegarán a ver nunca a lo largo de su carrera profesional, y que si lo ven, quizá no lo puedan reconocer por la manera inesperada o atípica de su presentación. Para acabar de complicar la situación, se puede dar el caso de que una enfermedad rara logre que se desarrolle un medicamento para tratarla, pero que al final sea difícil encontrar suficientes enfermos para llevar a cabo los ensayos clínicos necesarios para validar su utilización. En la actualidad, las enfermedades raras ocupan un lugar cada vez más preeminente en las revistas médicas. En nuestro medio, los Drs. Grau y Cardellach publican en la revista Medicina Clínica de Barcelona<sup>2</sup> un editorial donde se revisan los derechos fundamentales de estas patologías, de las que se conocen entre 7 y 8 mil tipos. Aunque la prevalencia sea baja, se calcula que en Europa puede haber alrededor de 30 millones de personas afectadas por alguna de estas enfermedades. Hasta hace poco tiempo, no existían registros de ninguna enfermedad rara. Alguna, como la Fibrosis Quística (FQ), empezó a registrarse en 2005 por iniciativa de las asociaciones de pacientes,<sup>3</sup> obteniéndose cifras de casos entre 1/4000 y 1/5905 habitantes, según el origen de las estadísticas. A pesar de estos valores tan bajos, la fibrosis quística hoy se puede tratar, y con el diagnóstico precoz (cribado neonatal), tratamientos antibióticos, etc., poco a poco va escapándose del concepto de enfermedad rara para incluirse en la atención médica habitual. Hoy los pacientes de fibrosis quística superan la infancia y sobreviven más de 30 años de promedio.<sup>4</sup> Además, se ha detectado la existencia de 800 mutaciones que pueden originar FQ, lo cual añade a la precisión del diagnóstico el problema ético del cribado y la detección de portadores. La FQ es sólo un ejemplo y, en el momento actual, existen en España más

de 120 asociaciones de pacientes de enfermedades raras con unos 9.000 afiliados, según se comenta en un estudio de 2007,<sup>5</sup> trabajo que, aunque discutido,<sup>6</sup> expone aspectos interesantes sobre el colectivo de estos pacientes.

*Estas asociaciones de pacientes se han agrupado en una federación, FEDER (Federación De Enfermedades Raras), que es la organización que integra a los afectados por enfermedades poco frecuentes, defiende sus derechos y representa su voz. En la actualidad, FEDER integra a 127 asociaciones de enfermos, con unas 700 enfermedades diferentes*

Estas asociaciones de pacientes se han agrupado en una federación, FEDER (Federación De Enfermedades Raras), que es la organización que integra a los afectados por enfermedades poco frecuentes, defiende sus derechos y representa su voz. En la actualidad, FEDER integra a 127 asociaciones de enfermos, con unas 700 enfermedades diferentes, y se considera un importante grupo de influencia.<sup>7</sup> Para el lector que quiera ampliar estos conceptos, se puede considerar el artículo del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER),<sup>8</sup> donde figuran 24 recomendaciones agrupadas en 10 epígrafes, para velar por la realización ética principalmente de la vertiente diagnóstica de la asistencia a los pacientes. El primer epígrafe se dedica a la evaluación de la pertinencia del cribado, el segundo a cómo diferenciar la investigación de lo que es la actuación sobre los pacientes, y siguen otros sobre las características del grupo de investigación y el programa, la necesidad de un protocolo (no sólo para la investigación, sino para el seguimiento individualizado de cada paciente), con-

trol de calidad, evaluación por un Comité de Ética, consentimiento informado, tratamiento de las posibles muestras biológicas y sistemas de información. El problema es tan complejo que ha sido la base del desarrollo del Título V de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 del 4 de julio de 2007,<sup>9</sup> que regula las materias emergentes sobre análisis genéticos y las correspondientes muestras biológicas, dentro del marco general de la investigación. En el artículo 46 de la Ley, se establece la indicación de los Análisis Genéticos en los términos previstos por el Art. 1.2 (ámbito sanitario): los análisis genéticos se realizarán para la identificación del estado de afectado, no afectado o portador de una variante genética que predisponga a padecer una enfermedad específica o condicionar la respuesta a un tratamiento concreto. También se establecen los requerimientos éticos, como la necesidad del consentimiento informado, para llevarlos a cabo, la revisión por un comité de ética y el mantenimiento de la confidencialidad de los datos: todo ello es aplicable a las enfermedades raras.

## Implicaciones médicas

Es fácil comprender que estos tipos de enfermedades han llegado a constituir, además de un problema médico, un elemento destacado en la política sanitaria, y se acompañan de importantes problemas éticos vinculados a cualquier etapa de su historia natural. Hay veces que se trata de enfermedades genéticas multisistémicas, con una historia natural heterogénea y un componente socio-sanitario importante por los grados de discapacidad que provocan. El hecho de que a menudo tienen un marcado componente hereditario (según un estudio,<sup>5</sup> aproximadamente entre un 21% y un 36% de los pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad), pero tienen tratamiento, crea una dificultad ética adicional: hay que tener cuidado respecto a los procedimientos de diagnóstico y la información que se debe dar al

paciente para no resultar cruel con los vaticinios ni ocultar datos que podrían perjudicar a terceros. La dispersión geográfica, que da lugar a la acumulación de casos en regiones distantes, allá donde posiblemente hace años que se produjo un caso de mutación del genoma, contribuye a la sensación de soledad que pueden tener los pacientes. Un interesante artículo de F. Palau propone un cambio en la filosofía de la medicina para comprender lo que representan estas enfermedades en el siglo XXI.<sup>10</sup> El autor desarrolla la evolución histórica del concepto de enfermedad en el siglo XX, empezando por el paradigma esencialista de principios de siglo, que define un proceso patológico como basado en mecanismos fisiopatológicos. A mediados de siglo se evoluciona hacia un paradigma nominalista, no sólo para la enfermedad, sino también para el paciente, al cual se añaden la identidad y la genética para definir las alteraciones que caracterizan a un patrón mórbido. Finalmente, el paradigma socio-poblacional recién aparecido permitiría comprender el alcance global de las enfermedades raras, ya que se valoran todos los déficits que pueda arrastrar el paciente, no sólo los orgánicos, genéticos y tal vez identitarios, sino también la afectación de su autonomía y su integración social. La multiplicación de las pruebas genéticas ha fragmentado enfermedades tradicionales en conjuntos de enfermedades raras, dando lugar a lo que se ha denominado la "Balcanización" de la patología.

## Propuestas de solución y problemática socio-económica

En conjunto, se puede aceptar que se ha creado una nueva situación de hecho en el binomio de las Enfermedades Raras vs. Medicamentos Huérfanos, que ha ido teniendo eco en la legislación: primero de los Estados Unidos (1983) con el Orphan Drug Act, que se actualiza periódicamente,<sup>11</sup> y más tarde en Eu-

ropa (1999),<sup>12</sup> donde se procura crear un terreno para que la industria farmacéutica pueda innovar más en este campo, a fin de evitar que haya pacientes que se queden sin tratamiento. Al mismo tiempo se han producido importantes cambios legislativos para que el componente socio-poblacional se pueda gestionar de manera coherente, como la creación y desarrollo de registros de enfermedades y también de centros socio-sanitarios donde poder atender a los enfermos de forma agrupada y servir de apoyo logístico.

*En España los pacientes de enfermedades raras están vinculados técnica y económicamente al IMSERSO. En la misma línea, el Ministerio de Sanidad y Política Social ha elaborado un documento importante, "Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud", donde se describe la situación del problema en España y las recomendaciones y medidas adoptadas, siguiendo la orientación europea*

En España<sup>13</sup> los pacientes de enfermedades raras están vinculados técnica y económicamente al IMSERSO. En la misma línea, el Ministerio de Sanidad y Política Social<sup>14</sup> ha elaborado un documento importante, "Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud", donde se describe la situación del problema en España y las recomendaciones y medidas adoptadas, siguiendo la orientación europea, como la declaración de líneas prioritarias, creación de centros de referencia (Centro de Referencia Estatal en Burgos) y programas especiales, así como una selección de las webs más importantes que tratan el tema (en sus últimas páginas). Un aspecto que considera es la terapia con medicamentos huérfanos,

sustancias coadyuvantes y productos sanitarios, donde también se hace eco de la política europea al respecto, con la incentivación y promoción del desarrollo de medicamentos huérfanos. En 2009 se habían comercializado en España 36 medicamentos huérfanos (el 87% de los autorizados por la Comisión Europea), y los que faltaban era porque el laboratorio promotor no había solicitado su comercialización en el país. En el artículo de Grau y Cardellach antes citado,<sup>2</sup> se insiste en que lo importante no sólo es la baja prevalencia de la enfermedad ( $P < 5/10.000$ ), sino también ser crónica, discapacitadora, de diagnóstico difícil y tardío, presentación a menudo atípica y tratamientos escasos y poco efectivos.



Figura 1: Paciente con neurofibromatosis

A título ilustrativo, se incorpora una imagen<sup>15</sup> (figura 1) de un paciente afectado de neurofibromatosis de la época en que no se aplicaba ningún tratamiento. La figura transmite la idea de lo que pueden llegar a ser algunas enfermedades raras y su impacto humano, que ha dado lugar a denominaciones como "Hombre elefante" o a creaciones literarias como *La bella y la bestia* o el personaje de Quasimodo. También permite comprender la distancia que existe entre el esfuerzo sanitario que se pueda hacer y los resultados alcanzables.

Enfermedad	Fármaco	Situación legal	Coste anual/paciente en €
Deficiencia congénita de sucrasa-isomaltasa	Sacosidasa	Autorizado	5.700 €
Trombocitopenia esencial	Anagrelide	Autorizado	6.500 €
Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)	Imatinibe	Autorizado	42.750 €
Enfermedad de Gaucher	Miglustato	Autorizado	87.600 €
Enfermedad de Gaucher	Imiglucerasa	Autorizado	105.000 €
Enfermedad de Fabry	Agalsidasa	Autorizado	164.400 €
Mucopolisacaridosis I	Laronidasa	Autorizado	466.500 €
Tirosinemia hereditaria tipo I	Orfadin	Autorizado	Desconocido
Síndrome de Hunter	Idursulfasa	En ensayos clínicos iniciales	Desconocido
Mucopolisacaridosis VI	Aryplasa	Solicitud autorización	Desconocido
Enfermedad de Niemann-Pick	OGT 923	En ensayos clínicos iniciales	Desconocido

Tabla 1: Coste del tratamiento de algunas enfermedades raras

A pesar del impacto emocional que puedan tener estas enfermedades y la voluntad general de corregir la injusticia cometida por la naturaleza con estos enfermos con el esfuerzo de la sociedad, aparecen voces críticas por el coste de algunos tratamientos farmacológicos.

Como ejemplo, se presenta la tabla 1 tomada de McCabe y cols.,<sup>16</sup> con el coste de algunos tratamientos (convirtiendo las libras en euros). Los autores, expertos en economía de la salud de la Universidad de York, opinan que los precios de estos tratamientos sobrecargan mucho los presupuestos para atención médica o sanitaria, y que la evaluación de los resultados, en años de vida ajustados por calidad, no refleja el posible beneficio.

También observan que el coste/opportunidad de uno de estos tratamientos permitiría atender a más pacientes de enfermedades más vulgares pero también graves. Para estos autores, no se puede valorar la rareza como un motivo para justificar inversiones económicas superiores u ofrecer a la industria

farmacéutica subvenciones públicas o prolongaciones del período de protección de las patentes. Consideran que el coste de las medicaciones huérfanas se debería tratar igual que el de cualquier otra tecnología médica cara. Para otros, y así lo han resuelto los órganos legislativos de los países europeos, todos los pacientes tienen derecho al mismo nivel de calidad asistencial, derecho que es muy difícil de materializar en las personas con enfermedades raras sin la ayuda de los gobiernos. Los gastos aumentados se compensan por la baja frecuencia de la enfermedad rara y por el camino de progreso científico que representan los medicamentos innovadores, pues es de esperar que, en los próximos años, muchas lleguen a ser tratables y se puedan abaratar gastos, particularmente cuando caduquen las patentes correspondientes, que tienen un período limitado.

Otro argumento aportado por McCabe y cols.<sup>16</sup> se refiere a la sostenibilidad, pues dicen que cuando las enfermedades raras eran realmente raras, repre-

sentaban un gasto soportable, mientras que, ahora, el progreso científico permite identificar más de 6.000 enfermedades huérfanas con más de 200 tratamientos aprobados por la FDA, con la previsión de que aumenten año tras año. Las ventajas económicas establecidas que representa la declaración de medicamento huérfano se mantienen para la industria farmacéutica, aunque luego encuentren nuevas indicaciones para el fármaco en cuestión. Algunos consideran que la industria ya tiene en cuenta en la estrategia de producción el camino del medicamento huérfano, para maximizar la aportación pública y disminuir el riesgo financiero, aumentando beneficios y disminuyendo inversiones propias. Este podría ser otro motivo para esperar un incremento progresivo de las declaraciones de medicamento huérfano debido a un abuso de esta estrategia.

Otros aspectos que influyen serían tener que resarcirse de las grandes inversiones con muy pocos pacientes y la facilidad de un comportamiento mono-

polístico generada por la propia legislación, que contribuye a un aumento de los gastos. El problema de justicia individual provocado por la lotería biológica se transforma para los citados autores en un problema de justicia distributiva cuando las enfermedades raras se consideran colectivamente frente a otros grupos de pacientes. Se pueden considerar otros aspectos, como que entre las enfermedades raras hay pacientes que nunca han estado sanos y la cuestión candente es si hay que abandonarlos a su suerte o hay que intentar hacer algo por ellos. El hecho de que, en España, se estime que hay 3 millones de pacientes con enfermedades huérfanas no significa que de muchas de ellas pueda haber un solo paciente o una sola familia afectada.<sup>17</sup>

## Resolver un problema científico difícil no es sólo cuestión de dinero

Las consideraciones económicas sobre el precio de los medicamentos, aunque se deban tener en cuenta, son una aproximación limitada a un problema médico y científico de primera magnitud y que hace poco menos de diez años que ha salido de la prehistoria. Joppi R. y cols.,<sup>18</sup> del prestigioso Instituto Mario Negri de Milán, publican un trabajo con el título "Orphan drug development is progressing too slowly" del cual quisiéramos aportar algunas ideas que pueden matizar las expuestas por los economicistas, representando, por así decirlo, la otra cara de la moneda. Fruto de la legislación europea, la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA) concede la designación de medicamento huérfano y autoriza su comercialización por el Comité de Productos Medicinales Huérfanos (COMP) diferente del comité que aprueba los medicamentos generales de uso humano. El reconocimiento como medicamento huérfano no implica su aprobación directa, pero concede unos incentivos al laboratorio promotor

para estimular su desarrollo en caso de que sea finalmente autorizado. Una sinopsis de las ventajas ofrecidas podría ser:

1. 10 años de exclusividad en el mercado post-aprobación.
2. Asesoría científica en su desarrollo.
3. Ayuda oficial para preparar el dossier de aprobación.
4. Acceso directo al procedimiento de aprobación paneuropeo.
5. Reducción de tasas por:
  - a. Autorización de mercado
  - b. Inspecciones
  - c. Cambios en el protocolo
  - d. Ayudas en el protocolo
  - e. Solicitud de becas y ayudas
6. Facilidad en ayudas de promoción de la investigación.

Otras ventajas como desgravación fiscal de las inversiones y ayudas estatales directas, que se conceden en EE.UU., no se han introducido en Europa.

Entre el año 2000 y 2004, la EMA concedió 255 designaciones de medicamento huérfano en estas condiciones, de las cuales se llegaron a autorizar sólo 18 fármacos (7,1%). En el mismo período, para los medicamentos de uso habitual humano, de 193 solicitudes se autorizaron 153 (79,3%). En EE.UU., para los medicamentos huérfanos, en el mismo período, de 387 designaciones llegaron a autorizarse 21 medicamentos (5,4%). En EE.UU., en los 5 años anteriores, antes de la promulgación de la legislación sobre medicamentos huérfanos, se aprobaron 12 medicamentos de este tipo.

Las condiciones de los dossiers de los medicamentos huérfanos también ofrecen particularidades destacables, como por ejemplo que la información pre-clínica no siempre es completa y, si lo es, se trata muchas veces de medicamentos ya aprobados para otras indicaciones (p. ej., Busulfan, Mitotane, Ibuprofeno). De los 18 medicamentos aprobados, 10 lo fueron en condiciones excepcionales, lo cual aumenta las incertidumbres. Sólo la mitad presentaron ensayos aleatori-

zados, de los cuales 8 fueron ensayos frente a placebo alegando falta de medicación de comparación. En 7 de los medicamentos, los ensayos clínicos incluyeron menos de 50 pacientes, en 2 casos sin justificación. Un ejemplo interesante es el del Ibuprofeno, considerado como medicamento huérfano para el tratamiento del *ductus arteriosus* como enfermedad rara. El precio del ibuprofeno como analgésico-antipirético es de 3€ por caja de 30 comprimidos de 400 mg aproximadamente;<sup>19</sup> es decir, 10 céntimos de € por comprimido de 400 mg. Para la indicación de tratamiento del *ductus arteriosus*, una caja de 4 ampollas para inyección intravenosa, con 50 mg por ampolla, cuesta 400€,<sup>20,21</sup> siendo comercializado por un laboratorio determinado con un período de protección especial. Se puede preguntar si la diferencia de precio de los 400 mg de sustancia entre 10 céntimos de euro para el primer caso y 800€ para el *ductus* es éticamente justificable.

Estos datos permiten el comentario de decir que, en 4 años, la poderosa industria farmacéutica europea, a pesar de los incentivos, sólo ha podido producir 18 fármacos para más de 8.000 enfermedades raras que esperan tratamiento, lo que representa un importante problema de salud pública y da una idea de la dificultad de los problemas científicos o del posicionamiento industrial. Al mismo tiempo, se han puesto en marcha en todos los estados, estructuras organizativas de asistencia y de investigación sobre enfermedades raras que representan gastos adicionales y constantes, que se deben añadir al coste de los medicamentos tanto si trabajan en vacío o produciendo resultados asistenciales en pacientes. En la situación actual y con las reglas de juego establecidas, la información aportada para la prescripción tiene un contenido tan elevado de incertidumbre que no se puede garantizar la eficacia ni la seguridad para muchos medicamentos en oferta, con la problemática ética que ello representa.

## Consideraciones finales

Para resumir, se puede decir que las enfermedades raras representan un terreno de frontera donde hay que investigar todos los aspectos médicos, sanitarios, de gestión clínica y también de la ética. En la vertiente diagnóstica se recorren caminos de la epidemiología, genética y de la biología molecular, que empiezan a tener puntos de referencia ética fiables, como las actitudes frente a la información al paciente, el consentimiento informado, la creación de comités *ad hoc*, bancos de tejidos y de datos, etc., recogidos en la Ley de Investigación Biomédica. En la vertiente de la terapéutica, la incertidumbre es mayor y falta aún mucho trabajo caso a caso para poder establecer unos paradigmas generalizables, especialmente en conocimientos básicos. En el campo social y organizativo, falta también mucha labor que facilite la adquisición de conocimiento objetivo, datos epidemiológicos y de seguimiento, para disminuir el nivel de incertidumbre que envuelve las decisiones y clarificar la trama de relaciones entre los diferentes protagonistas en el tema.

Los problemas éticos en la prescripción de tratamientos para las enfermedades raras, especialmente fármacos, que afectan los principios de no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía, pueden ser difíciles de aplicar por falta de conocimientos, ya sea por falta de pacientes o por otras cuestiones. La opinión de los pacientes tiene un valor político indudable que el lector puede captar en la web EURORDIS,<sup>21</sup> que se aconseja consultar detenidamente y percibir el efecto de la autonomía de los pacientes. Por otro lado, las medidas de ayuda e incentivación pueden estar influidas por conflictos de interés que hagan subir su coste por encima de lo sostenible. Los trabajos que tratan de la prescripción en este terreno se basan también en el cociente riesgo/beneficio y deben recoger la participación de diferentes tipos de agentes. Se podría

decir que, a un nivel “macro”, actúan comisiones estatales, agencias reguladoras, grandes compañías de seguros, promotores industriales, financiadores de recursos, etc. También interviene el nivel que se podría denominar “micro”, que incluye desde el médico asistencial y el resto de elementos que permiten su actuación en contacto directo con el paciente. Se habla de un nivel “meso”, que correspondería a estamentos de tipo regional, estamentos administrativos intermedios, proveedores y aseguradores. A nivel europeo, la autorización de comercialización la da la EMEA (European Medicaments Agency), mientras que la decisión de pagar el medicamento la toma cada país, y la autorización de un tratamiento particular las autoridades regionales o locales, según los países. Todos los niveles organizativos se ven en la obligación de justificar sus decisiones ante los pacientes, sus asociaciones, las familias, la prensa y todo tipo de entidades políticas, cuando paradójicamente la mayoría de las veces están abocadas a un alto grado de incertidumbre.

En el marco de relaciones que se dibuja en el anterior párrafo, es sorprendente que estructuras gubernamentales muy cercanas autoricen la comercialización y permitan unos precios tan elevados, sin destinar los recursos necesarios a las enfermedades raras, dejando las decisiones de prescripción, en competencia con otros tipos de enfermos, a niveles jurisdiccionales inferiores. También el sistema de incentivos a la industria farmacéutica tiene puntos difíciles de comprender. Hollis<sup>23</sup> revisa el tema de los incentivos a la industria en el contexto de las enfermedades raras e intenta encontrar unas normas que permitan incentivar la industria sin arruinar a los responsables de pagar las facturas. En la página 7 se expone una tabla con ejemplos del elevado coste de algunos medicamentos huérfanos que muy difícilmente podrían pasar un análisis coste/efectividad. El pago extra se hace por la innovación que representan, pues sin innovación no existirían medicamentos

huérfanos. Este razonamiento puede llevar a una escalada de precios ilimitada. Se compara la situación a la de un rapto en que se pide dinero por el rescate; si el gobierno se resiste a pagar el rescate es para evitar nuevos raptos, no porque no valore la vida de la víctima. En el caso de algunos medicamentos, los precios elevados pueden aprovechar abusivamente la voluntad de pagar de los gobiernos, o las circunstancias favorables desplegadas por los políticos o las aseguradoras. Los criterios para fijar el precio de un medicamento podrían ser:

1. El incremento en efectividad terapéutica
2. El coste de la innovación
3. Los gastos de fabricación
4. Los gastos de marketing
5. Los gastos administrativos
6. El número de pacientes previsible a tratar

El primer punto precisa la realización de ensayos clínicos comparativos con suficiente número de pacientes y con un diseño apropiado, variables de medida que reflejen los resultados obtenidos. El coste de la innovación puede ser muy elevado cuando incluye investigación compleja y muchos años de duración, pero puede ser también un coste reducido. Se han comentado gastos de cerca de 750 millones € que incluyen los desarrollos fracasados, la multitud de ensayos clínicos con muchos pacientes. Estos valores parece que no se alcanzan por algunos medicamentos huérfanos y, en los ejemplos dados, podrían quedar por debajo de los 200 millones €. Los gastos de producción, administrativos y de marketing se deben repartir, con el número de pacientes, entre los países de distribución. Si volvemos al ejemplo del ibuprofeno antes citado, nos encontramos con un fármaco conocido y barato para una enfermedad rara pero conocida como el *ductus arteriosus* y con un tratamiento farmacológico previo ya establecido con indometacina, que cuesta 28€. ¿Es justificable por el

“esfuerzo de invención” subir el precio del ibuprofeno unas mil veces?, ¿los mecanismos de fijación de precios han funcionado correctamente?, ¿se puede considerar suficiente, para aprobar el producto y la indicación, un solo ensayo clínico con 40 pacientes frente a placebo? ¿es suficiente como esfuerzo de invención para autorizar una patente de exclusividad? Estas preguntas se podrían hacer para otros medicamentos como es el caso de la agalsidasa, que fue administrada para la enfermedad de Fabry en ensayos de 41 y 56 pacientes de los 10.000 potenciales en Europa. Cifras relativas similares se dan en el caso del miglustato para la enfermedad de Gaucher.<sup>24</sup> Es posible que todas las dudas tengan respuestas satisfactorias, pero sería más convincente desde el punto de vista de la ética aumentar el rigor metodológico y la transparencia de los procedimientos, decisiones y autorizaciones (siguiendo las orientaciones de Denis i cols.<sup>25</sup>) en primer lugar porque el uso de los medicamentos dé resultados útiles y fiables, y también para estar seguros de que todos los esfuerzos se hacen por el bien de los pacientes y no sólo de los agentes implicados o de la industria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Escudero Gómez C, Millán Santos I, Posada de la Paz M. Análisis de la producción científica española sobre enfermedades raras: 1990-2000. *Med. Clín. (Barc)* 2005; 125(9): 329-32.
- Grau JM, Cardellach F. Enfermedades raras y el especialista en Medicina Interna. *Med. Clín (Barc)* 2010; 134(12): 540-541.
- Casals-Senent T. Prevalencia de las enfermedades: estimación y relevancia. *Med. Clín. (Barc)* 2005; 125(13): 496-497.
- Lázaro García C. Fibrosis quística. En: Farreras P, Rozman C, Medicina Interna. 16ª ed. Madrid: Harcourt; 1997. p.1398.
- Avellaneda Fernández A, Layola M, Izquierdo Martínez M, *et al.* Impacto socio-sanitario en pacientes con enfermedades raras (estudio ERES). *Med Clín (Barc)*. 2007; 129(17): 646-51.
- Posada de la Paz M. Enfermedades raras: datos improprios para un problema grave. *Med Clín (Barc)*. 2008; 131(5): 198-9.
- FEDER y la Ley de Dependencia [web]. [acceso 1 de julio 2011]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org>
- Pàmpols Ros T, Terracini B, Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev. Esp. Salud Pública* 2010; 84: 121-136.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 159 (4 de julio de 2007).
- Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Med Clín (Barc)* 2010; 134(4): 161-168.
- FDA US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act a. [web] [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/forindustry/pingproductsforrareconditions/>
- Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document on the experience acquired as a result of the application of Regulation (EC) Núm. 141/2000 on orphan medicinal products and account of the public health benefits obtained Document on the basis of Article 10 of Regulation (EC). Brusells 20 Jun 2006. [acceso 1 julio de 2011]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf)
- Orden SAS/2007/2009, de 20 de julio, por la que se crea y regula el centro de referencia estatal de atención a personas con enfermedades raras y sus familias, en Burgos. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 179 (25 julio 2009).
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. [web] [acceso 1 julio de 2011]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
- Imatge de Neurofibromatosis [web] [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: <http://www.medicoya.com/neurofibromatosis/>
- McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value the rarity?. *Brit Med J* 2005; 331: 1016-9.
- Orphanet. Rare diseases collection. Prevalence of rare diseases listed by alphabetic order. Orphanet report series 2010; May (1): 1-28 [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
- Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 61(3): 355-360.
- Neobrufen 400 mg [web]. [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: <http://nomenclator.org/medicamento/>
- Pedea (Ibuprofen) European Public Assessment Report. [web] [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000549/WC500039048.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000549/WC500039048.pdf)
- Tratamiento del ductus arterioso persistente sintomático del recién nacido pretérmino: Ibuprofeno intravenoso como alternativa a la indometacina. Efectividad de medicamentos en neonatología. Consejería de Sanidad y Consumo de Madrid. 2005; 3: 1-8- [web] [acceso 1 julio 2011] Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3DNUMERO3.IBUPROFENO.SEPTIEMBRE2005.pdf&blobwhere=1119150018664&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>
- EURORDIS. La voz de los pacientes con enfermedades raras en Europa. [web] [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/es>
- Hollis A. Drugs for rare diseases: Paying for innovation. [web]. [acceso 1 julio 2011]. Disponible en: <http://www.irpp.org/books/archive/IRPP-JDI/hollis.pdf>
- Denis A, Simoens S, Fostier C, *et al.* Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. KCE reports 112C. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre; 2009.