

Enfermedades raras: Ciencia y Ética. XVII Ateneo de Bioética Madrid, 25 de octubre de 2016

Carlos Pose

Facultad de Filosofía. Departamento de Filosofía y Antropología. Universidad de Santiago de Compostela

Desde el año 1998, la Fundación de Ciencias de la Salud viene organizando con periodicidad anual los Ateneos de Bioética. Su objetivo es analizar en profundidad alguna de las cuestiones más actuales o relevantes en esta disciplina.

El tema elegido para el Ateneo de 2016 es "*Enfermedades Raras: Ciencia y Ética*". Se denominan "enfermedades raras" todas aquellas patologías de carácter crónico o incapacitante, o que ponen en riesgo la vida de los pacientes, y cuya prevalencia en la población es por lo general inferior al 5 por 10.000 personas. A causa de su baja frecuencia, no han sido objeto de estudio preferencial por parte de comunidad científica, razón por la que tanto su diagnóstico como su tratamiento resultan particularmente difíciles.

No obstante, los avances en genética molecular han permitido identificar muchas de las causas de estas enfermedades e iniciar la búsqueda de tratamientos específicos. Por otro lado, dada su baja prevalencia, para la promoción de tales estudios resulta necesario que colaboren los sectores público y privado, no sólo porque de ese modo aumentan las sinergias, sino también por el elevado coste, tanto de la investigación como de algunas de las nuevas terapéuticas puestas a punto.

El Ateneo estuvo dividido en dos mesas, la primera dedicada a los problemas técnicos y éticos de la investigación en enfermedades raras, y la segunda a los problemas ético que surgen en el abordaje clínico de estas enfermedades. La primera mesa, titulada "Enfermedades raras y medicamentos huérfanos", estuvo moderada por D. José M. Mato, Patrono de la Fundación de Ciencias de la Salud. En ella participaron, en primer lugar, D^a Camen Ayuso, del S^o de Genética del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jimenez Díaz de Madrid, con la ponencia "Las enfermedades raras y sus problemas". La segunda ponencia estuvo a cargo de D. Rafael Dal-Re, Investigador clínico del Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC) del Centro de Excelencia Internacional de la Universidad Autónoma de Madrid, con la ponencia "El desarrollo

clínico de los medicamentos huérfanos”. Tras un pequeño debate y un descanso, se inició la segunda mesa titulada “Clínica y ética de las enfermedades raras”. Moderada por D. Juan Carrión, Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), en ella participaron D. Juan A. Bueren, Jefe de la División de Terapias Innovadoras del CIEMAT / CIBERER / ISFJD, con la ponencia “Estado actual y perspectivas de la terapia génica de enfermedades raras”. La segunda ponencia, “Las enfermedades raras y la ética”, estuvo a cargo del Prof. D. Diego Gracia, Presidente de la Fundación de ciencias de la salud. Con ello se cerró la media jornada de este Ateneo.

Las enfermedades raras y sus problemas

La Dra. Carmen Ayuso centró su exposición en los problemas relacionados con la genética en el caso de las enfermedades raras. Su presentación se dividió en cuatro partes: una introductoria, en la que la Dra. Ayuso hizo una descripción de lo que son las enfermedades raras, una segunda parte, centrada en el diagnóstico genético de las enfermedades raras y los cambios que han surgido recientemente en este campo, una tercera parte, en la que la Dra. Ayuso comparó la investigación y el diagnóstico genético y las cuestiones relacionadas con los aspectos éticos que afectan a estas dos actividades, y, por último, cerró su intervención con unas reflexiones en torno a esta situación actual sobre diagnóstico genético e investigación.

No hay unanimidad en la definición de las enfermedades raras. En la UE, las enfermedades raras se definen por dos criterios: un criterio es el de la baja prevalencia, con un límite por debajo de 5 casos por 10.000 personas; el otro es un criterio clínico, que define una enfermedad rara como aquella que es crónica, grave o que produce discapacidad o elevada mortalidad. No obstante, en EE.UU. el único criterio es el de la prevalencia, por lo que se consideran enfermedades raras las que afectan a menos de 200.000 personas. En Australia, o algunos países asiáticos, el umbral de la prevalencia se establece de una forma diferente.

Tanto en España como en Europa a las enfermedades raras se aplica el criterio clínico: 2/3 de ellas afectan a pacientes en edad pediátrica. Este hecho no tiene únicamente consecuencias sanitarias y sociales, sino también económicas, puesto que se sabe que el coste estimado de cada paciente con una enfermedad rara es de aproximadamente \$5.000.000 a lo largo de toda su vida. Además, en su conjunto, estas enfermedades afectan a un número importante de personas (6-8% de la población en algún momento de su vida, lo que en España significa unos 3 millones de personas, o unos 30 millones en Europa) y abarcan un amplio espectro de patologías distintas (unas 6.000-8.000 enfermedades, de las cuales el 80% son genéticas). Los pacientes que padecen estas enfermedades sufren dolores crónicos (el 20% de los casos), déficit motor, sensorial o intelectual (el 50% de los casos), y en una tercera parte de los casos, pérdida de autonomía personal. También se registran malos pronósticos vitales (el 50% de los casos) y altas tasas de mortalidad en los primeros años de vida.

Para los profesionales, estas enfermedades también plantean problemas específicos. Por el número reducido de casos, los clínicos encontrarán pocos pacientes, o incluso ninguno, con una determinada enfermedad, lo que hace imposible acumular experiencia sobre todas las enfermedades raras. Cada grupo disciplinar tiene

experiencia con un determinado grupo de enfermedades. También existe poca formación relacionada con estas enfermedades. Otro problema es la gran complejidad clínica de estas enfermedades, que afectan a diferentes órganos y funciones, por lo cual requieren un abordaje multidisciplinar por parte de los profesionales de la salud.

Con estos problemas en mente, la Dra. Ayuso afirmó que las necesidades que puedan tener los pacientes o las familias son, fundamentalmente, de provisión de pruebas diagnósticas adecuadas y de tratamientos eficaces. Respecto a los profesionales, añadió, las principales necesidades son la formación y la investigación en este campo. También es importante resolver algunas cuestiones como el abordaje multidisciplinar de las enfermedades raras y la colaboración internacional, especialmente con las entidades que financian la investigación.

Desde el punto de vista de la investigación, lo más importante es el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades. Estos también son los objetivos que se ha propuesto el CIBERER, que, entre 2006 y 2015, no solamente ha logrado un aumento extraordinario de sus publicaciones, sino que también ha participado en la designación de 5 medicamentos huérfanos, en más de 200 ensayos clínicos y en el registro de más de 100 enfermedades raras.

¿En qué punto está el diagnóstico genético de las enfermedades raras? Según la Dra. Ayuso, en los últimos tres años, gracias a los conocimientos sobre el genoma y a los desarrollos biotecnológicos, se conoce la base genética de cerca de 6000 enfermedades, de las cuales unas 5000 son enfermedades raras. Además, se dispone de pruebas diagnósticas para 4700-4800 enfermedades raras. En España se pueden diagnosticar algo menos 1500 enfermedades. En el año 2014 se publicó una Orden mediante la cual se reconoce la inclusión de la atención por parte de los servicios de genética a los pacientes del Sistema Nacional de Salud. De esta manera se acredita la posibilidad de diagnóstico y consejo genético, así como el seguimiento médico posterior dentro de la cartera de servicios del SNS.

No obstante, a esta situación se ha llegado en los últimos años, puntualizó la Dra. Ayuso. Por ejemplo, las técnicas de secuenciación del genoma ayudan a aumentar los diagnósticos de enfermedades raras del 15% al 50%, lo que ha producido un cambio del manejo clínico, porque evita pruebas diagnósticas inútiles y peligrosas, permiten realizar un seguimiento personalizado de la situación clínica, introducir cambios terapéuticos y ayudan en la identificación de portadores de enfermedades raras y en la planificación reproductiva.

Pese a los resultados conseguidos hasta ahora, todavía existen problemas con la calidad de los estudios. La Dra. Ayuso enumeró algunos. Un primer problema tiene que ver con las técnicas de secuenciación masiva, que no son exactas. Un segundo problema es el de la interpretación de los resultados, dado el número muy alto de variantes genéticas y la existencia de variantes de significado incierto. Para tratar de establecer claramente el tipo de variante estudiado, hay que recurrir a las bases de datos y tener en cuenta el contexto clínico y familiar del paciente.

Además de los hallazgos relacionados con la prueba que se está realizando, la Dra. Ayuso contó que existen también hallazgos genéticos inesperados, no relacionados con la patología estudiada, pero sí con otras enfermedades tratables, como el cáncer

hereditario o las patologías metabólicas tratables. Por tanto, en un estudio genético pueden encontrarse varios tipos de resultados: resultados relacionados con la enfermedad rara en estudio (resultado claro y positivo, ningún resultado o variante de significado incierto); hallazgos genómicos secundarios o inesperados, relacionados con otra enfermedad; y resultados que pueden afectar a los familiares del paciente, en cual caso, si son graves e intervenibles, es obligatorio comunicar estos resultados a la familia.

Otra cuestión importante que trató la Dra. Ayuso son las similitudes y las diferencias entre la investigación y el diagnóstico genético. En general, cuando se recibe a un paciente con sospecha de enfermedad rara, se establece qué prueba genética sería la idónea y, si se establece la causa genética de la enfermedad, se ofrecen consejos genéticos relacionados con el diagnóstico predictivo, con otros familiares y con las decisiones reproductivas, etc., y se remite al paciente a otros médicos para consejo y seguimiento médico. En los casos en los que no se encuentra la causa genética, se anima a los pacientes a participar en estudios de investigación para averiguar la causa de sus enfermedades. Los pacientes ya diagnosticados también pueden participar en estudios funcionales y preclínicos, en estudios observacionales y en ensayos clínicos.

Por tanto, la práctica clínica y la investigación en los estudios genéticos tienen importantes similitudes y se pueden realizar conjuntamente, por las mismas personas, pero en condiciones diferentes. La práctica clínica permite responder a una cuestión clínica, relacionada con un problema médico, mientras que, en la investigación, el objetivo es añadir conocimiento y validar hipótesis, y la relevancia clínica para el participante es limitada. Los criterios que rigen estas dos actividades son diferentes: criterios de calidad clínica en el caso de la práctica clínica, por lo cual es necesaria la correcta acreditación de los profesionales, centros participantes, etc., y criterios de validez científica, ética y social en el caso de la investigación. Asimismo, las obligaciones morales en las dos situaciones no son idénticas; en un caso, afectan a la relación médico-paciente, y en el otro, a la relación investigador-participante.

Los estudios genéticos, tanto los de diagnóstico como los de investigación, implican algunas cuestiones éticas relacionadas con la fiabilidad de los resultados, la confidencialidad e intimidad, el manejo de la información, etc. En este último aspecto, dijo la Dra. Ayuso, es de especial atención la comunicación de los resultados de la investigación genética, puesto que se han de respetar la confidencialidad y la intimidad de los participantes. Para ello se anonimizan o se codifican los resultados. También es importante la información que se divulga a los participantes. En este caso es relevante la fiabilidad de los resultados del estudio, los riesgos y beneficios de conocer los resultados para los participantes y sus familiares, la manera en que se ha recogido el consentimiento informado, etc. Los resultados globales de un proyecto deben comunicarse siempre, es una obligación ética; por otra parte, los resultados individuales primarios deben comunicarse si son solicitados, y los resultados individuales "secundarios o inesperados" deben comunicarse si existen beneficios para la salud y el sujeto lo solicita.

Como conclusión, la Dra. Ayuso hizo algunas reflexiones sobre lo necesario para que la investigación y el diagnóstico genético sean realmente correctas. La condición principal es la calidad técnica y científica, sin olvidar, a su vez, la importancia de hacer públicos los resultados de la investigación.

El desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos

El Dr. Dal-Re abrió su ponencia recordando a la doctora Francis Kelsey, la responsable de que la talidomida se aprobase en EE.UU., por lo cual fue condecorada por el presidente Kennedy. Hoy en día, la talidomida está disponible en 2 indicaciones, en el tratamiento del eritema nudoso en la lepra y en el tratamiento del mieloma múltiple, gracias a la existencia de regulación específica de medicamentos huérfanos. Otro ejemplo, dijo, es la zidovudina, que fue el primer antiretroviral que se ensayó entre los años 85 y 87 y luego fue aprobada para el tratamiento del HIV/SIDA, y que también se desarrolló y se aprobó gracias a la regulación de medicamentos huérfanos.

Para situarnos en el escenario, el Dr. Dal-Re aportó algunos datos y reflexiones. Recordó la definición de un medicamento huérfano, aquel que se utiliza para el tratamiento de enfermedades raras y crónicas, pero inmediatamente añadió que también estas enfermedades ponen en peligro la vida del paciente. Como la definición americana solo tiene en cuenta la prevalencia, muchos profesionales solo se centran en el concepto epidemiológico. Con respecto al concepto europeo de enfermedad rara, recordó que se usa el criterio clínico de enfermedad. Además, para que una enfermedad se considere rara y, por tanto, para que se le asocie un medicamento huérfano correspondiente a su tratamiento, en Europa, la enfermedad no tiene que tener tratamiento satisfactorio autorizado, o, si este existe, el nuevo medicamento proveerá un beneficio significativo. Esto tiene como resultado dos tipos de enfermedades: unas enfermedades con baja incidencia y relativa prolongada supervivencia (como, por ejemplo, la fibrosis quística) y otras con incidencia que no es baja, pero con corta supervivencia (como, por ejemplo, el mieloma múltiple o el carcinoma de páncreas).

Por tanto, afirmó el Dr. Dal-Re, un medicamento huérfano se define por tener las siguientes características: está destinado a la prevención o el tratamiento de enfermedades raras; es improbable la recuperación de la inversión de su investigación y desarrollo; y, por último, deberá ser 'designado' como tal por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Para obtener esta designación, el fabricante deberá enviar a la EMA información sobre una serie de aspectos, como la prevalencia de la enfermedad y su gravedad; la carencia de medios satisfactorios de diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad; el beneficio / riesgo previsto frente al de los tratamientos existentes; y el probable retorno de la inversión, en términos de costes de investigación y desarrollo, producción y comercialización durante 10 años. Para ser autorizado por la Comisión Europea, un medicamento debe acreditar que su calidad químico-farmacéutica es similar a los otros medicamentos y que los datos de toxicología, farmacología y clínica son iguales que para los otros medicamentos. Además, la EMA puede autorizar un segundo medicamento huérfano similar a un primero ya comercializado si la producción del primero no es suficiente o si el primer medicamento demuestra tener una ratio beneficio-riesgo superior al primero.

En la investigación clínica en enfermedades raras, subrayó el Dr. Dal-Re, se ha de tener en cuenta que "es más difícil establecer un efecto terapéutico real en una enfermedad rara que en una enfermedad común." (Behera et al, 2007) La investigación clínica de nuevos medicamentos no aspira a aclarar la incertidumbre, sino a reducirla. Las preguntas que se han de hacer son: ¿Es este nuevo

medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de una determinada enfermedad? El efecto encontrado en el ensayo clínico ¿es real y reproducible? Cuando se habla de encontrar un efecto de un medicamento en un ensayo clínico, se ha de tener en cuenta el efecto real de este, pero también el efecto placebo y el efecto Hawthorne, según el cual el ser humano reacciona diferente cuando se siente observado de cuando no se siente observado. También se han de tener en cuenta los posibles sesgos, como un defecto en el diseño del ensayo clínico, en la realización del estudio o en el análisis de los resultados.

El diseño de estudio más potente es el ECA (Ensayo clínico aleatorizado), porque permite establecer una relación causal entre un medicamento y un efecto y de esta forma es posible eliminar muchos sesgos. En el ECA se compara un nuevo medicamento, un medicamento experimental o un medicamento huérfano, con un grupo control, que puede ser un placebo o un medicamento aceptado como el estándar. Para ser éticamente correcto, el ECA debe plantearse en una situación de "equivalencia clínica", es decir, desconocimiento del resultado. Esto fue demostrado en 2013 por Djulbegovic et al., que analizaron 860 ECA con más de 350.000 participantes y demostraron que en términos de mortalidad o morbilidad, la eficacia de los medicamentos experimentales es ligeramente superior al 50%, por lo tanto, que esta incertidumbre es real.

En la investigación clínica de nuevos medicamentos existen dos cuestiones clave que plantean problemas éticos: el uso de placebo y el derecho a participar en un ensayo clínico. En el caso de los ensayos controlados con placebo, aparece el miedo a que al paciente y sujeto de la investigación le toque recibir placebo, lo que a veces se torna un obstáculo para que el enfermo acepte participar en la investigación. Este problema es muy común, puesto que casi el 50% de los ECA realizados entre 2000 y 2010 se hicieron contra placebo.

La otra dificultad, dijo el Dr. Dal-Re, está relacionada con el derecho a participar en el ensayo clínico y el principio de justicia. Hay que recordar que hasta los años 85-89 los comités de ética de la investigación tenían entre sus funciones proteger a los sujetos de investigación de los posibles daños. Gracias a los activistas del SIDA y del HIV, este panorama cambió completamente y hoy en día los comités de ética de la investigación han de tener en cuenta que existen pacientes que quieren participar en los ensayos clínicos por los posibles beneficios de estos. Esto es fundamental en las enfermedades raras, donde el 95% carece de tratamiento.

En cuanto al papel de la EMA en el desarrollo de medicamentos huérfanos, el Dr. Dal-Re aseguró que existe un crecimiento exponencial de las designaciones en Europa desde el año 2014. En los últimos 15 años (2000-2014), se han designado 1406 medicamentos huérfanos, de los cuales 40% son para enfermedades raras. De los medicamentos autorizados, el 43% de todas las autorizaciones de la UE en 2014 son para el tratamiento de las enfermedades raras. Estadísticas parecidas se registran desde el 2014. Prácticamente, el 50% de los nuevos medicamentos autorizados en Europa en los últimos 15 años son para enfermedades raras.

No obstante, la tasa de autorización de los medicamentos huérfanos es baja. Tan solo el 9% de los medicamentos obtienen la aprobación de la EMA y 1 de cada 10 indicaciones acaba siendo comercializada.

Existen varios tipos de estudios en el desarrollo clínico. En algunos casos es posible realizar un ECA, pero será de difícil interpretación. En otros, el ECA no tiene poder estadístico suficiente a diferencia de los ECA para enfermedades comunes, es decir, la probabilidad de encontrar un efecto positivo real es baja. Y en otros casos, aunque es siempre preferible realizar un ECA, no siempre es posible, sino que simplemente se puede disponer de una “serie de casos”. La disyuntiva que tiene la EMA en estos casos es si es preferible tener un ECA con pocos casos o una serie de casos, pero con más pacientes. La Agencia entiende que el ECA siempre es preferible, si es posible hacerlo. Si no hay terapia autorizada disponible, el estudio se realiza contra placebo, contra “el mejor cuidado estándar disponible” o contra tratamientos farmacológicos que carecen de pruebas adecuadas. En cualquier caso, el ECA debe mostrar que el medicamento huérfano es superior, desde el punto de vista beneficio / riesgo, que el control.

Debido a las dificultades en el desarrollo clínico de medicamentos huérfanos, la EMA recomienda que los promotores soliciten asesoría científica a la EMA durante todas las fases de desarrollo de medicamentos huérfanos.

Cuando no es posible realizar un ECA, deben plantearse diferentes tipos de estrategias. Por ejemplo, es posible minimizar el número total de participantes en el ensayo o maximizar el número total de casos tratados.

La realidad de los medicamentos autorizados por la EMA muestra que la EMA es muy ecléctica y flexible en la recomendación de la comercialización de nuevos medicamentos huérfanos. No todos los medicamentos se aprueban tras un ensayo clínico; por ejemplo, existen medicamentos que fueron aprobados solo a base de la bibliografía, de los informes espontáneos de la literatura o de los estudios de uso compasivo. La Agencia también recibió críticas respecto a la autorización de ciertos medicamentos huérfanos por existir casos en los que un fármaco se utilizaba para múltiples indicaciones o varios fármacos para la misma indicación. Otra queja está relacionada con los periodos de tratamiento que son cortos frente a la historia natural de la enfermedad.

Entonces, el Dr. Dal-Re planteó la siguiente pregunta: ¿la EMA tiene criterios diferentes cuando evalúa el dossier de registro de un medicamento huérfano frente al de un medicamento no huérfano, para una enfermedad común? Los datos de un estudio realizado en 2013 (Putzeist et al.) muestran que las tasas de aprobación de medicamentos huérfanos y medicamentos no huérfanos entre 2009-2010 son muy similares. También se evaluaron los déficits en el plan de desarrollo clínico, como el diseño del estudio, la importancia clínica de la variable principal de la evaluación, la población en estudio, la duración de los ensayos clínicos y el análisis estadístico. Basándose en estos datos, los autores del estudio concluyeron que las similitudes con respecto a cómo se tomaron las decisiones para autorizar los medicamentos indican que los estándares son igualmente exigentes para medicamentos huérfanos y medicamentos no huérfanos.

No obstante, los resultados de otro estudio del mismo año (Picavet et al., 2013) fueron completamente diferentes. Este estudio encontró deficiencias en el diseño de los ensayos clínicos analizados, dado que el enmascaramiento solo se realizaba en el

50% de los casos. También se señalaron importantes sesgos metodológicos, como ausencia de evaluación de la calidad de vida en el 73% de los estudios analizados, cálculo del poder estadístico a priori de los ensayos clínicos en el 53% y análisis estadísticos inadecuados en el 57%. El primer sesgo señalado es muy relevante, puesto que la calidad de vida tiene una importancia capital en las enfermedades raras respecto a las enfermedades comunes.

Para entender la perspectiva de los autores de los dos estudios, puntualizó el Dr. Dal-Re, es importante notar que 3 de los 5 autores del primer estudio pertenecían a la Agencia Europea o a la Agencia Holandesa de Medicamento, lo que puede implicar un sesgo en la interpretación de los datos. Por contra, los autores del segundo estudio no pertenecían a estas Agencias.

Otro estudio posterior (Zelei et al, 2016) tomó en cuenta los factores que obstaculizan la cuantificación de la eficacia de los medicamentos huérfanos, como el tamaño reducido de la muestra, la dificultad de evaluar estudios no randomizados, el uso excesivo de medidas subrogadas, etc., y concluyó que la mayor parte de los estudios de enfermedades raras tienen un poder estadístico bajo, con lo cual existe una gran incertidumbre en confirmar los beneficios clínicos y la seguridad de muchos medicamentos huérfanos.

Una vez autorizado un medicamento huérfano, pueden realizarse varios tipos de estudios: estudios dirigidos a conocer la historia natural de la enfermedad, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, identificar biomarcadores y desarrollar variables de evaluación; ensayos clínicos sin utilizar placebo, estudios observacionales (historia clínica electrónica) y registros nacionales e internacionales, de carácter obligado cuanto más rara sea la enfermedad. Una cuestión importante, afirmó el Dr. Dal-Re, es que la regulación de la Unión Europea permite la autorización de medicamentos huérfanos sin una información exhaustiva sobre su seguridad y eficacia, información que se espera obtener a partir de los estudios post-autorización. Un estudio muy importante sobre este tema (Joppi et al., 2016) ofreció un análisis de los medicamentos europeos aprobados en 2004 desde la perspectiva de la información adicional que se obtuvo hasta finales de 2014. Las conclusiones del estudio fueron que la investigación clínica post-autorización no siempre produce información suficiente y necesaria. Más aun, la EMA no obligó a los fabricantes a proporcionar esa información y tampoco hubo una reevaluación de la información existente; en estas condiciones, todos los medicamentos analizados, menos uno (que fue retirado por razones de seguridad) siguen en el mercado. Asimismo, la agencia homóloga americana, la FDA, aprobó los medicamentos con los mismos datos y tampoco exigió estudios post-autorización.

La propuesta de los autores fue que, de no aportarse los datos necesarios en estudios post-autorización, la EMA debía revocar la autorización del medicamento. Otra alternativa sería que una tercera institución realizara los ensayos clínicos para completar el conocimiento de la relación beneficio / riesgo, por ejemplo, en comparación con tratamientos alternativos que hayan aparecido en los 10 años desde la aprobación de los medicamentos. Con respecto a los pacientes tratados con estos medicamentos, los autores propusieron que, en estos casos, los pacientes reciban el medicamento mediante un programa de uso compasivo.

El último tema abordado por el Dr. Dal-Re fue el acceso a los nuevos medicamentos. Puesto que la sociedad exige un desarrollo rápido de nuevos medicamentos, pero también es necesario que las agencias sanitarias velen por una adecuada relación beneficio/riesgo de los medicamentos que entran en el mercado, ¿es posible reducir el tiempo de desarrollo de un nuevo medicamento? Y si eso es posible, ¿se debe intentar?

El Dr. Dal-Re afirmó que es importante recordar que, cuando un medicamento está en fase de ensayo clínico, el paciente solo tiene acceso a él en los siguientes casos: como participante en un ensayo clínico o dentro de un programa de uso compasivo, es decir, en casos de enfermedades debilitantes, mortales, o sin alternativas. Por su parte, la EMA contempla la autorización de un nuevo medicamento huérfano bajo tres situaciones diferentes. En el primer caso, el medicamento se autoriza como medicamento de enfermedad común. Los otros dos casos son especiales: bajo circunstancias excepcionales, que obligan a informar sobre eficacia y seguridad de forma periódica, y de forma condicional, que es una aprobación anual y renovable y para la cual se requieren informaciones adicionales tras la comercialización. El estudio mencionado anteriormente mostró que un 35% de los medicamentos huérfanos se autorizan bajo estas dos últimas circunstancias.

El planteamiento que se hace la Agencia Europea es: ¿es esto suficiente? Se han planteado varias alternativas, entre las cuales un grupo de expertos denominado STAMP (*Safe and Timely Access to Medicines for Patients*), que asesora a la Comisión con respecto a las diferentes vías que otros países están encontrando para asegurar el acceso a los medicamentos. Otra iniciativa es PRIME (*PRiority Medicines*), un programa para productos prometedores, en fase temprana de desarrollo, orientado a la academia y las PYMES. Otra alternativa es la Autorización progresiva (*Adaptive Licensing/Pathways*), un programa piloto que empezó en 2014 y que pretende que los pacientes tengan acceso a los nuevos medicamentos gracias a una autorización inicial que se iría refinando con el tiempo, tras ir acumulando más datos clínicos. Una vez obtenidos suficientes datos, se autoriza el medicamento de forma definitiva. En este programa fueron incluidos 5 medicamentos huérfanos.

En cuanto a los problemas planteados por la autorización progresiva, el Dr. Dal-Re afirmó que esta ha sido contestada desde distintos ámbitos, por temas como la selección de los candidatos, la necesidad de que los documentos relacionados con estos medicamentos sean públicos y las posibles sanciones a las compañías farmacéuticas que no cumplan con sus compromisos post-autorización.

Presente y futuro de la terapia génica de enfermedades raras

Tras la intervención del Dr. Dal-Re y, después de una breve pausa, se inició la segunda mesa titulada "Clínica y ética de las enfermedades raras", moderada por D. Juan Carrión, Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). El Sr. Carrión llamó la atención sobre la investigación como una prioridad, así como sobre el acercamiento de la investigación y de los investigadores a los pacientes. Lamentando los recortes en la investigación en España, el Sr. Carrión enfatizó la necesidad de financiación y apoyo para la investigación, como sinónimo de futuro y esperanza, a la vez que exigió que las enfermedades raras se consideren una

prioridad al nivel del sistema de salud, subrayando, en este aspecto, el papel de FEDER.

El Dr. Bueren comenzó la primera ponencia de la segunda mesa “desmitificando” la terapia génica y afirmando que la terapia génica no es más que el avance natural de las terapias farmacológicas. En la terapia génica, se produce un DNA empaquetado en vectores virales o no virales que se infunde al paciente. Es decir, el biorreactor proviene del propio paciente. La ventaja de este procedimiento es fundamental, puesto que las posibilidades de rechazo son mínimas. De esta manera, una única dosis de terapia génica podría ser suficiente para curar al paciente para toda su vida de una cierta enfermedad.

En el futuro, afirmó el Dr. Bueren, se prevé que la terapia génica ayudará no solo en las enfermedades de base genética, sino también a la medicina regenerativa, potenciando su beneficio clínico mediante la implantación de células. No obstante, tanto desde el punto de vista técnico, como desde el punto de vista ético, la terapia génica abre grandes interrogantes.

El Dr. Bueren continuó realizando una comparación entre cómo se hace terapia génica ahora y cómo se hará en el futuro. En la actualidad, existen dos maneras de realizar terapia génica. La primera manera es la terapia génica no integrativa, que se hace de manera fundamental en las células poco proliferativas, de poca actividad regenerativa (como las células del sistema nervioso central, del hígado, etc.) y está produciendo resultados muy importantes. Por ejemplo, existe un estudio en marcha para la hemofilia A y B que utiliza vectores no integrativos que se administran por vía sistémica, se incorporan en células del hígado y producen de manera estable en el tiempo los factores de coagulación. Por esta razón, los pacientes están dejando de necesitar la administración de dosis reiteradas de factores de coagulación.

La otra modalidad de terapia génica es la integrativa. La terapia génica integrativa no dirigida es la que más se aplica en la actualidad en los ensayos clínicos. En este tipo de terapia, el gen terapéutico se integra de alguna manera en el genoma de las células diana de los pacientes. Los ejemplos más representativos son los que se están desarrollando para el tratamiento de enfermedades de la sangre. En la inmensa mayoría de estos protocolos, se sigue el mismo esquema. Se obtienen las células madre que están presentes en la médula ósea del paciente, se purifican con sistemas clínicos desarrollados para trasplante de médula ósea y estas células se ponen en contacto con vectores que hacen que los genes se integren en el genoma de las células madre. Por lo tanto, las células una vez corregidas se pueden reinfundir en el mismo paciente, tras quimioterapia, de manera similar a un trasplante hematopoyético. En este caso, no existe ninguna enfermedad de rechazo.

Al desarrollarse los estudios preclínicos de los primeros ensayos clínicos con los retrovirus, que son vectores que facilitan que los genes que están presentes en ellos se integren en el genoma de las células, se pensó que la investigación estaba suficientemente avanzada para ponerse en marcha los primeros tratamientos para “niños-burbuja”. Los primeros resultados fueron positivos. Gracias a la auto-transfusión con células madre corregidas, se pudo observar que se alcanzaban valores casi normales de leucocitos en la sangre, en la mayoría de los pacientes. No obstante, después de entre 3 y 5 años del tratamiento, en estos pacientes se producían

leucemias provocadas por los genes terapéuticos. Se activaban genes adyacentes a los terapéuticos (el fenómeno llamado transactivación) y esto era el comienzo de un proceso tumoral como la leucemia.

Hasta el año 2007, estos problemas pusieron en duda la terapia génica. Las publicaciones que aparecían comentaban los riesgos de este tipo de terapia y, como resultado de ello, en este periodo muchas agencias de financiación dejaron de financiar en investigación de terapia génica. Se dio paso a más investigación preclínica para mejorar no solo la investigación, sino la seguridad de la terapia génica.

No obstante, un avance en este campo lo representó la investigación de L. Naldini, que llevó a la creación de los vectores de segunda generación. Naldini modificó el genoma del virus VIH, que es el más seguro y más eficaz para la terapia génica, porque no produce tumores, sino inmunodeficiencia. Al modificar el genoma del VIH y eliminar las secuencias patogénicas, Naldini observó que a partir de estos vectores no se podía demostrar tumorigenicidad. Después de esto, se volvió a la de nuevos ensayos clínicos con la segunda generación de vectores. En EEUU, se demostró que ninguno de los pacientes tratados con vectores de 2ª generación desarrolló tumores y tampoco se registraron otros efectos adversos severos. En la actualidad, a partir del año 2010, todos los nuevos ensayos clínicos se hacen con vectores modificados. El paso siguiente de los ensayos clínicos con buenos resultados es, naturalmente, su registración. Hasta la actualidad se ha registrado el primer medicamento basado en un retrovirus modificado.

En este campo se inscribe la actividad de CIEMAT / CIBERER / ISFJD, que trata de abordar un nuevo tratamiento de la anemia de Fanconi (G. Fanconi, 1927). Es una enfermedad rara, que en España afecta a 150 pacientes. Todos los pacientes padecen fallo de médula ósea. En pacientes adultos, también sufren una alta predisposición de tener tumores. El 50% de los pacientes tienen fallo de médula en la adolescencia, por lo cual se convierten en candidatas para el trasplante de médula. Este procedimiento es muy complicado por la falta de donantes adecuados (hermanos compatibles, idealmente). Existe un número alto de pacientes que carecen de donantes adecuados. En este caso, se intenta desarrollar una terapia alternativa basada en la corrección de células madre del paciente y su reinserción. En el caso de la anemia de Fanconi, incluso las células madre presentan anomalías, lo que representa un problema. No obstante, se ha observado que, si se corrige una célula madre, ella tiende a crecer más que las células no corregidas.

A continuación, el Dr. Bueren presentó la investigación en desarrollo de la anemia de Fanconi en su institución, que realizó un ensayo clínico doble. Un primer ensayo clínico tenía como objetivo la colecta de células madre, con el objetivo de comprobar si la colecta funcionara o si acelerara la enfermedad (aplasia medular). Una vez que el paciente desarrollara la aplasia medular, se reinsertaban las células. A lo largo de 5 años, se desarrolló una sala llamada CLINISTEM para la manipulación de células madre con vectores lentivirales. Esta sala y todos los procedimientos de manipulación genética asociados cumplieron los requisitos de la AEMPS, por lo cual fue recibida la autorización para el comienzo del segundo ensayo clínico.

Como conclusiones preliminares de este ensayo clínico, en 6 de 6 pacientes entre 3 y 6 años se han recolectado números clínicamente relevantes de células madre. Hasta

la actualidad, se ha tratado a dos pacientes y, de manera muy preliminar, se puede destacar un incremento en el número de células corregidas después del cuarto mes de tratamiento, lo que significa que ha habido una expansión de las células madre corregidas.

Por otra parte, llegar desde las fases iniciales de la investigación al ensayo clínico y desde allí hasta la registración de un medicamento es una tarea árdua. Por ejemplo, puntualizó el Dr. Bueren, el trabajo presentado en la ponencia comenzó 15 años atrás, pero en la actualidad se ha obtenido la designación de medicamento huérfano para ciertos fármacos.

Para el futuro, se prevén más ensayos clínicos, y más sofisticados. Un ejemplo serían las posibles aplicaciones que tienen los estudios de reprogramación celular, iniciados por el premio Nobel Shinya Yamanaka, que reconvirtió células especializadas adultas en células madre. Esto es especialmente importante para los pacientes con anemia de Fanconi porque uno de los problemas de esta enfermedad es que los pacientes ya no tienen células madre hepatopoyéticas. Junto con Angel Raya y Juan Carlos Izpisua-Belmonte se intentó obtener células madre a partir de células de la piel reprogramadas para ser células de la sangre. El proceso fue un éxito y fue la primera vez que se pudo describir la obtención de células libres de enfermedad a partir de células de un tejido diferente.

En la actualidad se está pasando a la terapia génica dirigida. Los riesgos que aparecieron en la investigación con vectores de primera generación se debían a que no se sabía cómo dirigir la integración de los genes terapéuticos en el genoma del paciente. Hoy en día, aprovechando la biología genética, se puede dirigir la integración en sitios seguros del genoma, donde no haya genes divergentes, o se puede hacer una precisa reparación genética. La contribución más importante de la genética molecular en este campo es la construcción de nucleasas, que son capaces de reconocer secuencias seguras del genoma. La terapéutica génica de diseño, como en el tratamiento del VIH, está pasando a la fase de ensayo clínico.

El Dr. Bueren cerró su presentación expresando una cierta inquietud. La terapia génica no es infalible. En la actualidad, en este tipo de investigación surgen cuestiones éticas, porque se está planteando no el tratamiento, sino la prevención de enfermedades ya en el cigoto.

La ética de la investigación y tratamiento de enfermedades raras

El Prof. Diego Gracia inició su exposición con algunas cuestiones preliminares. Un primer problema es por qué las enfermedades raras son importantes hoy en día. Se ha insinuado, dijo el Prof. Gracia, que se ha cometido o se está cometiendo una cierta injusticia con estos pacientes; que se ha investigado menos, que ha habido discriminación en la asistencia por la menor investigación, menor terapéutica, menor capacidad de los clínicos para el diagnóstico adecuado, etc. Y que, como contrapartida, estamos intentando ser un poco más justos de lo que ha sido la medicina hasta ahora con estas enfermedades. No obstante, precisó el Prof. Gracia, quizás esta respuesta no sea la más acertada. Es dudoso que podamos considerar que nuestra generación es más justa que las anteriores. Por tanto, habrá que poner

esta explicación entre paréntesis y buscar otras de más peso. El Prof. Gracia aludió a tres factores.

Un primer factor, probablemente más convincente, tiene que ver con el espectacular desarrollo de la biología molecular a partir de los años 50. Como se afirmó anteriormente, al menos un 80% de estas enfermedades son enfermedades de causa genética. El hecho de que la genética clínica y la genética molecular hayan avanzado espectacularmente permite hoy manejar, investigar y, por tanto, afinar el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades como nunca antes.

Existe un segundo factor, que procede del fenómeno que se conoce con el nombre de la globalización. Estas enfermedades tienen una incidencia y prevalencia baja en poblaciones relativamente pequeñas. Sin embargo, en el momento en que se globaliza la investigación biomédica, la población deja de ser tan pequeña, y, por tanto, hoy en día es más fácil que nunca en la historia de la humanidad reclutar pacientes para la investigación de las enfermedades raras.

El tercer factor es puramente técnico: la capacidad de manejo de grandes cantidades de información recopiladas en todo el mundo – los *big data*. En el futuro próximo, los *big data* representarán una explosión en varios ámbitos, no solo en la investigación o el reclutamiento de pacientes, o la recopilación de datos que puedan ser útiles, sino en el manejo de datos clínicos, lo cual va a permitir que por la primera vez en la historia de la humanidad no se pierdan datos clínicos. Por tanto, todo dato clínico podrá ser a la vez dato de investigación. En EE.UU. esta posibilidad ya vino reflejada en un informe del Instituto de Medicina del año 2007, en el que se hablaba del *learning healthcare system*, en la idea que todo dato clínico generado en la asistencia sanitaria se convierte en dato de investigación y, por lo tanto, el propio sistema de salud es el resultado de un continuo aprendizaje. Esto quiere decir que la lógica de la práctica clínica y la lógica de la investigación clínica, que tradicionalmente se perfilaban como distintas, incluso como contradictorias, hoy ya no se pueden distinguir; no se puede hacer clínica sin poseer también la lógica de la investigación.

Por otro lado, el desarrollo de la biomedicina, con el descubrimiento de factores genéticos que producen enfermedades raras o no raras, llevó al Prof. Gracia a recordar lo que pasó al final del siglo XIX y en las primeras décadas del siglo XX con las enfermedades infecciosas, cuando se pusieron a punto las técnicas de laboratorio y microscópicas que permitieron identificar agentes patógenos. Muchos profesionales orientaron sus investigaciones a la “caza” de gérmenes. Hay un famoso libro de Paul de Kruif (1926) que se llama “*Microbe hunters*” –*Los cazadores de microbios*. Pues bien, en los últimos años, afirmó el Prof. Gracia, estamos asistiendo a un proceso exactamente similar. Ahora no son los “*microbe hunters*”, sino los “*gene hunters*” –y, afortunadamente, la caza está siendo abundante; se han descubierto miles de enfermedades genéticas y todavía hay espacio para nuevos “*gene hunters*”.

Esta comparación con las enfermedades infecciosas resulta útil, insistió el Prof. Gracia, porque la época de los cazadores de microbios permitió establecer etiologías específicas de enfermedades infecciosas. Dicho de otro modo, fue el paso que permitió hacer diagnósticos etiológicos precisos de muchas enfermedades infecciosas. En el caso de la genética molecular, está sucediendo algo similar. En las enfermedades microbianas, en una primera fase, se consiguió afinar el diagnóstico y

llegar a la etiología de muchas enfermedades. En una segunda fase, se buscaron tratamientos y fármacos específicos. Un ejemplo lo tenemos en Paul Ehrlich. Ehrlich diseñó las estrategias químicas para poder diseñar fármacos específicos contra enfermedades infecciosas –las famosas “balas mágicas”, que dieron como resultado algunos fármacos que diseñó y comercializó él mismo (como el Salvarsan contra la sífilis), y que dieron lugar a toda una estirpe de fármacos que siguen en uso hasta el día de hoy (los llamados quimioterápicos, sobre todo las sulfamidas). Poco después, en el Reino Unido, apareció otra línea, aún más prometedora que la de las sulfamidas, que fue la línea de los antibióticos, las grandes armas que hasta en el día de hoy seguimos utilizando contra las enfermedades infecciosas. En consecuencia, el primer abordaje terapéutico fue la búsqueda de fármacos que pudieran actuar como agentes terapéuticos etiológicos y no meramente sintomáticos. Pero el Prof. Gracia comentó una segunda gran estrategia, que se había desarrollado un poco antes, a finales del siglo XVIII. Comenzó con la vacuna antivariólica de Jenner, pero se puso en funcionamiento un siglo después, a partir de Pasteur; es la línea preventiva. Por tanto, el abordaje terapéutico ya no consiste tan solo en el uso de fármacos, sino de vacunas.

Pues bien, esto que pasó en el orden de las enfermedades infecciosas, reiteró el Prof. Gracia, puede compararse con lo que está ocurriendo con las enfermedades raras. En el orden de las enfermedades raras y de las terapéuticas contra las enfermedades raras, estamos viendo cómo se están intentando diseñar desde hace algunas décadas fármacos curativos mediante la modificación genética. Un ejemplo paradigmático lo constituye la insulina por ADN recombinante. Otro lo representan los llamados tratamientos biológicos. Por tanto, afirmó el Prof. Gracia, la vía farmacológica es una línea muy distinta de la línea de los quimioterápicos, pero es muy prometedora y está funcionando en pacientes con defectos génicos. Naturalmente, la medicina quiere ir más allá de esta vía, que es la vía terapéutica, y encontrar procedimientos preventivos. En este orden, la línea preventiva es la llamada terapia génica.

La terapia génica, que en los años 70 se llamaba ingeniería genética o manipulación genética, tuvo sus comienzos en los años en que se pone a punto la técnica del ADN recombinante e hizo posible pensar en el diseño génico, evitar genes indeseados e introducir genes deseados. Esto provocó, según el Prof. Gracia, una enorme expectativa en este ámbito, lo que fue seguido de una fuerte crisis. La terapia génica se usó primero en microorganismos, lo cual permitió la creación de fármacos nuevos, pero se tardó 10 o 12 años en aplicarla a los mamíferos, y solo en los años 90 empezó a aplicarse a los seres humanos. La historia de la terapia génica es, pues, un horizonte a tener en cuenta en la actual investigación, en la medida en que grandes expectativas pueden ir seguidas de grandes fracasos. Hoy, no obstante, tras un periodo de espera, surgen unas expectativas renovadas.

El Prof. Gracia también se detuvo en una cuestión terminológica que tiene que ver con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en general y de las enfermedades raras en particular. Existe una clara distinción entre un procedimiento clínico y otro que no lo es. El Prof. Gracia se preguntó cuándo se puede decir que un procedimiento es diagnóstico o terapéutico, a lo que respondió con la afirmación de un gran filósofo de la ciencia, K. Popper, que dijo que para que algo pueda considerarse científico, es necesario que “demuestre su temple”. Si no demuestra su temple, no se puede considerar procedimiento clínico, ni diagnóstico, ni terapéutico. ¿Qué significa

demostrar su temple? En el caso de la investigación clínica, el procedimiento estándar es el ensayo clínico, u otros cuando el ensayo clínico no puede realizarse. En este sentido puede hablarse de tres tipos de procedimientos: 1) En primer lugar, aquellos que no han demostrado, ni están demostrando su temple. Son los que deben llamarse procedimientos empíricos, que representan la mayor parte de los que hoy se están utilizando en la medicina. 2) En segundo lugar, aquellos que no han demostrado su temple, pero están intentando demostrarlo. Estos son los procedimientos en fase de investigación. 3) En tercer lugar, aquellos procedimientos que han superado la fase de investigación y que son los únicos que pueden llamarse procedimientos clínicos diagnósticos o terapéuticos. Esto significa que en la terapia génica no existen muchas terapias propiamente dichas, sino procedimientos en fase de investigación.

Si este es el panorama general, dedujo el Prof. Gracia, los problemas que plantean las enfermedades raras son de dos tipos. Por un lado, problemas relativos a la ética de la investigación y, por otro lado, problemas relativos a la asistencia sanitaria a estos pacientes.

Con respecto a la ética de la investigación, el prof. Gracia afirmó que durante muchos años ha habido una idea errónea de cómo se debe investigar en biomedicina. La tesis clásica es que no se puede investigar en un paciente si ese paciente no recibe un beneficio directo mediante el propio proceso de investigación. Claude Bernard, por ejemplo, en su obra de 1859 titulado *Introducción a la medicina experimental*, aunque no habla de la investigación clínica (dado que no existía aun este término), sino de vivisección, expresa de modo preciso la primera regla del investigador. “El principio de la moralidad médica y quirúrgica consiste en no practicar jamás sobre un hombre una experiencia que no pueda más que serle nociva en un grado cualquiera, aunque el resultado pueda interesar a la ciencia, es decir, a la salud de los demás. Pero eso no impide que, aun haciendo las experiencias y operaciones siempre exclusivamente desde el interés del enfermo que las sufre, estas repercutan al mismo tiempo en el provecho de la ciencia.” Dicho de otro modo, no se puede buscar el aumento del conocimiento directamente, pero sí puede conseguirse indirectamente, buscando siempre el mayor beneficio del paciente. La investigación, según este autor, debería ser siempre indirecta. Claude Bernard termina afirmando que un médico se instruirá y se perfeccionará experimentalmente a través de su práctica profesional. La instrucción no llega nunca más que por la experiencia, y la experiencia la puede tener el médico buscando siempre el mayor beneficio de los pacientes.

Sin embargo, ha aclarado el Prof. Gracia, en la actualidad la lógica de la investigación es justamente la contraria. La tesis actual es que el objetivo de la investigación es meramente cognoscitivo, es decir, aumentar nuestro conocimiento sobre un producto que en el futuro pueda denominarse diagnóstico o terapéutico con relativa seguridad y eficacia, y que en el momento en que se sepa que el sujeto de investigación va a recibir beneficios o perjuicios distintos de los del grupo control, hay que suspender la investigación. Es el tema del *equipoise*, que es un término de los años 90. Por lo tanto, no se puede investigar si se sabe que los pacientes del grupo con producto activo van a recibir beneficios diferentes del grupo control. De ahí que el Dr. Dal-Re mencionara el miedo que sienten los pacientes de formar parte del grupo control como consecuencia de este problema.

Una vez aclarado el problema de la lógica de la investigación clínica, que ha costado muchos esfuerzo identificar, el prof. Gracia enumeró los requisitos generales de la investigación: 1) La pertinencia de la investigación. Se trata de obtener una información básica de lo que se quiere hacer, ensayar previamente con animales antes de pasar a sujetos humanos, etc. 2) La corrección metodológica. 3) La selección equitativa de la muestra. En el caso de las enfermedades raras, esto tiene sus dificultades, dado el reducido número de pacientes y sus peculiaridades. 4) Análisis del riesgo-beneficio. 5) La revisión mediante un comité (IRBs en EE.UU, o Comités de Ética de Investigación, en Europa) 6. El consentimiento informado. Este último es un criterio muy difícil de cumplir en los ensayos clínicos, lo cual puede ser debido a que los pacientes esperan recibir beneficios de un ensayo clínicos, cuando es posible que reciban perjuicios. Otra dificultad está relacionada muy probablemente con nuestras valoraciones previas a la toma de decisiones. Desde hace años los psicólogos están descubriendo una cantidad importante de sesgos en la toma de decisiones del ser humano. Uno de estos psicólogos que ha llamado la atención sobre este punto es Daniel Kahneman, un psicólogo premio Nobel de Economía, porque ha contribuido al desarrollo de la llamada *Behavioral economics*, que ha venido a reemplazar a la teoría de la elección racional, *Decision-making Theory*. Este autor ha sacado a la luz que los seres humanos no actuamos atendiendo únicamente a la teoría de la elección racional, debido a los sesgos emocionales e inconscientes que cometemos en nuestras valoraciones. De ahí que para hacer el consentimiento informado de forma correcta, sea muy importante tener en cuenta estos sesgos valorativos. Quizá convendría replantear el procedimiento oral del consentimiento y luego revisar el texto de algunos consentimientos informados.

Otro tema que abordó el Prof. Gracia fue el de la intimidad y confidencialidad de los datos referentes a cualquier acto clínico, y, por supuesto, a la investigación clínica. Estas cuestiones, aunque fundamentales, también tienen peculiaridades añadidas. La anonimidad en las bases de datos genéticos, de la cual habló la Dra. Ayuso, plantea problemas específicos no solo en la investigación clínica con fármacos, donde se puso en marcha, sino también en la investigación clínica, en la terapia génica, y en todo lo que implica manipulación genética en los seres humanos. En el caso de las enfermedades raras, esto presupone unos problemas específicos.

Dado el pequeño porcentaje de personas afectadas por las enfermedades raras, la iniciativa privada no tiene excesivo incentivo para investigar en ellas o financiar el proceso de investigación. En el momento en que la iniciativa privada tuviera incentivo suficiente, estas enfermedades dejarían de ser raras porque, aunque afectan a pocos individuos en pequeñas poblaciones, a nivel global los afectados constituyen poblaciones relativamente numerosas, tal como han expuesto los doctores Ayuso, Dal-Re y Bueren. Esto plantea un problema nuevo, que es el de la necesidad de una colaboración diferente de la pura financiación privada con ánimo de lucro. El Prof. Gracia ofreció dos alternativas a este problema. La primera es la iniciativa privada sin ánimo de lucro – por ejemplo, el *crowdfunding*, las fundaciones, las ONGs, las asociaciones de pacientes. La segunda, más importante, la colaboración de la financiación privada con ánimo de lucro con la financiación pública que, por definición, es siempre sin ánimo de lucro. Por tanto, resumió el Prof. Gracia, los problemas específicos de la investigación en enfermedades raras tienen que ver, por una parte, con la financiación y, por otra parte, con la necesidad de colaboración entre diferentes instituciones y administraciones.

El último tema abordado por el Prof. Gracia estuvo en relación a la terapia génica. Cuando la terapia génica se puso a punto en los años 70, se distinguieron tipos de terapia génica que hoy son de nuevo objeto de debate. El primero es la terapia negativa, que se hace con células somáticas o con células germinales y que tiene por objetivo corregir enfermedades genéticas. El segundo tipo es la terapia positiva, que se puede hacer también en células somáticas o germinales y que quiere promover la existencia de rasgos de lo que en inglés se llama “*enhancement of human nature*” – el perfeccionamiento o la mejora de la naturaleza humana. Esta distinción resulta necesaria porque la terapia que se hace en células somáticas beneficia al individuo, pero no se transmite a la descendencia, mientras que la terapia en células germinales se transmite a todas las células que provengan de estas. Desde los años 70, hubo un gran consenso internacional en la prohibición de la manipulación genética positiva tanto en células somáticas, como en células germinales. Lo que siempre ha estado permitido es la manipulación genética negativa, especialmente en células somáticas, es decir, la que tiene por objeto corregir enfermedades. Ahora, con el avance tecnológico, una vez consigas la seguridad y la eficiencia suficientes, es posible que se dé el paso, extremadamente importante, de la manipulación genética en células somáticas a la manipulación genética en células germinales. Esto plantea otros problemas, que tampoco son totalmente nuevos. Ya en 1974 se redactó un famoso moratorio, el *moratorium* de Asilomar, liderado por Paul Berg, con el fin de establecer unos criterios para evitar consecuencias similares a las que, por ejemplo, se habían producido a comienzos de los años 40 con la invención de la bomba nuclear. Hacia 2015 y 2016 el tema ha resurgido; se ha recordado lo que se hizo en Asilomar, y en el año 2015 Paul Berg, entre otros, han sugerido que resulta necesario establecer otro moratorio con el objeto de observar la evolución de estas nuevas técnicas de terapia génica y aplazar su aplicación hasta que no se consiga tanto seguridad como eficacia probadas, sobre todo en células germinales.

Conclusión

A las ponencias, tanto de la primera mesa como de la segunda, siguió un turno de preguntas y debate con el público, que profundizaron en varios temas, como los altos costes de los medicamentos huérfanos, las posibles iniciativas para controlar estos costes y la protección de la inversión en investigación y desarrollo cuando se reposiciona un medicamento para una enfermedad rara. Quizá un aspecto interesante fue el comentario del Prof. Diego Gracia sobre la terminología utilizada para la denominación de estos medicamentos. El Prof. Gracia llamó la atención sobre el problema terminológico cuando se habla de “medicamentos huérfanos”. Según lo expuesto por el Dr. Dal-Re, la expresión “medicamento huérfano” lo introduce la agencia norteamericana. Se llama huérfano porque no existen empresas farmacéuticas que quieran producir un medicamento que se aplique a muy pocos pacientes y, además, con una alta dificultad de producción. En este caso, son diferentes los medicamentos para las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Por ejemplo, la talidomida, que ahora se utiliza para el tratamiento de enfermedades raras, no tendría por qué ser denominada medicamento huérfano. Lo que podría llamarse huérfano es la investigación para la aprobación de estas indicaciones, no los medicamentos en sí. Por tanto, el Prof. Gracia considera que la Agencia Europea no debería utilizar una denominación adoptada en EE.UU. principalmente por razones económicas y aplicando un criterio meramente

epidemiológico, es decir, para patologías que afectan a menos de 5 de 10.000 personas. En respuesta al comentario del Prof. Gracia, el Dr. Dal-Re señaló que, aunque el término no sea completamente exacto, es necesario utilizar los términos legales para asegurarse de que se hace referencia a lo mismo.

En relación al turno de preguntas y respuestas tras la segunda mesa, los temas de debate volvieron a centrarse en el problema de los costes de los medicamentos, en concreto, en la posibilidad de cofinanciar proyectos relacionados con la terapia genética y de esta forma potenciar la investigación independiente y frecuentemente en colaboración con el sector privado.

Al turno de preguntas le siguió el acto de clausura del XVII Ateneo de Bioética, en el cual el Prof. Gracia agradeció la participación de todos los ponentes y asistentes al acto y recalcó el alto nivel de estas sesiones organizadas para especialistas en bioética y la actualidad, urgencia e importancia de los temas en debate en estos encuentros.

Así concluyó esta media jornada del Ateneo de la Fundación de Ciencias de la Salud, dedicado este año a la ética, investigación y tratamiento de enfermedades raras. Todos los ponentes han dado muestras de ser personas muy solventes en sus respectivos campos profesionales, lo cual ha enriquecido enormemente tanto el conocimiento como el abordaje de las enfermedades raras.