

APORTACIONES PARA  
UNA ESTRATEGIA EN  
**TERAPIA  
GÉNICA**  
PARA EL SISTEMA  
NACIONAL DE SALUD

Avalado por

---



Con el Aval Científico de

---



[www.pfizer.es](http://www.pfizer.es)

---

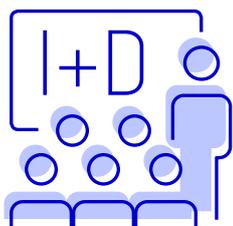
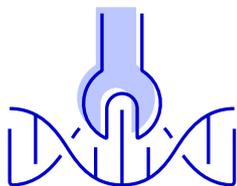
Documento elaborado por  
Eversheds Sutherland-Salud Advisory

© Pfizer  
Todos los derechos reservados

Enero 2022

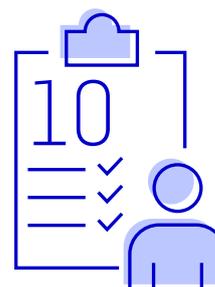
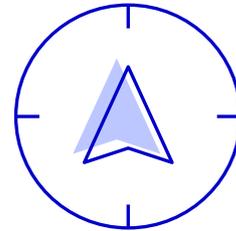
**Aportaciones para una estrategia en Terapia Génica  
para el Sistema Nacional de Salud**

# ÍNDICE



	<i>pág.</i>
<b>1 Introducción</b> .....	<b>07</b>
1.1 ¿Qué es la terapia génica? .....	07
1.2 ¿Por qué es necesaria una Estrategia en Terapia Génica para el Sistema Nacional de Salud? .....	10
1.2.1 Objetivos, metodología y grupo de trabajo .....	10
1.2.2 Desafíos principales planteados por la terapia génica para los diferentes actores del sistema .....	13
<b>2. Necesidades para el desarrollo de la terapia génica en España</b> .....	<b>17</b>
2.1 La inversión en investigación y desarrollo (I+D) en España .....	17
2.2 La investigación en terapia génica en el Sistema Nacional de Salud .....	19
2.2.1 La investigación clínica en las terapias génicas .....	20
2.2.2 La relación entre la investigación básica y la investigación clínica .....	23
2.3. La gestión de los registros de pacientes .....	24
2.4 Formación: las nuevas disciplinas y los nuevos perfiles .....	28
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>30</b>

	<i>pág.</i>
<b>3. Los retos a afrontar para el desarrollo y acceso de la terapia génica en el Sistema Nacional de Salud</b> .....	<b>33</b>
3.1 El impacto en la planificación y la organización sanitaria .....	33
3.1.1 El modelo organizativo .....	33
3.1.2 El proceso asistencial .....	38
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>46</b>
3.2 El impacto en la sostenibilidad del sistema sanitario .....	48
3.2.1 Propuesta para un modelo de evaluación de las terapias génicas .....	49
3.2.2 Nuevos modelos para la adquisición y financiación de la terapias génicas .....	53
3.3 La dimensión bioética de la terapia génica .....	59
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>64</b>
<b>4. El rol de los pacientes ante las terapias génicas</b> .....	<b>67</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>69</b>
<b>5. Decálogo de recomendaciones para el desarrollo de una Estrategia de Terapia Génica para el SNS</b> .....	<b>71</b>
<b>6. Bibliografía</b> .....	<b>72</b>







# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ¿QUÉ ES LA TERAPIA GÉNICA?

Tras el desarrollo de los medicamentos basados en moléculas pequeñas, síntesis química o los fármacos biológicos; las clasificadas como terapias avanzadas comprenden un grupo de medicamentos, también de origen biológico, basados en la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería de tejidos.<sup>1</sup>

Las terapias génicas utilizan un medicamento biológico cuyo principio activo son ácidos nucleicos capaces de modular la expresión de genes endógenos o expresar nuevos genes para prevenir, detener o revertir un proceso patológico.<sup>2</sup>

Junto con el principio activo, el medicamento de terapia génica requiere de un vector que permita el acceso de la molécula al interior de la célula diana. La efectividad de la terapia dependerá en un alto grado del vehículo que se utilice para transferir la información genética al paciente. Los vectores empleados pueden dividirse en vectores virales y no virales. A su vez, cada uno de ellos pueden ser integrativos, en los que el genoma viral se inserta en el ADN cromosómico de la célula y permanece a lo largo de las diferentes divisiones celulares; y los no integrativos, los cuales, generalmente, solo permanecerán en el tiempo en el caso de células que no se dividen. Entre los vectores virales integrativos, los empleados más frecuentemente son los lentivirales y los retrovirales, mientras que entre los vectores no integrativos de larga expresión los más empleados son los derivados de virus adenoasosados (AAV), de especial interés en estrategias de terapia génica *in vivo*.<sup>3</sup>

Existen tres métodos en base a los cuales se desarrolla la terapia génica en función de su objetivo terapéutico<sup>4</sup>:

• **Adición génica**, la estrategia utilizada de forma más habitual. Esta técnica implica la adición de una secuencia recombinante de ADN para que exprese un producto génico del que el paciente carece o que no es funcional. Es la estrategia utilizada en la inmensa mayoría de terapias de enfermedades hereditarias. La adición génica puede tener lugar de manera que el nuevo gen se mantenga de forma episomal en el núcleo de la célula, o bien se integre en el genoma de la célula huésped. En los protocolos actuales de terapia génica humana la inserción se realiza mediante estrategias de inserción no dirigida, aunque están en marcha estrategias de inserción dirigida, mediante tecnología de edición génica con nucleasas.

1. Anguela X, High K. Entering the Modern Era of Gene Therapy. Annual Review of Medicine. 2019;70(1):273-288. DOI: 10.1146/annurev-med-012017-043332.

2. Dunbar CE, High KA, Joungh JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. Science. 2018;359(6372). DOI: 10.1126/science.aan4672.

3. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet. 2003;4(5):346-358. DOI:10.1038/nrg1066.

4. Fillat, C., Río, M. del, Martínez-Santarmaría, L. y Bueren, J. A. (2018). Terapias avanzadas en enfermedades raras. Arbor, 194 (789): a467. DOI: 10.3989/arbor.2018.789n3009.

- **Supresión génica.** En este caso se trata de corregir condiciones patológicas en las que el organismo produce una proteína anómala, esta se sobreexpresa de forma que genera una patología o es expresada por un patógeno que se desea eliminar. Puede tener lugar mediante técnicas de edición génica, o inserción de moléculas que interfieren la expresión de un determinado gen.

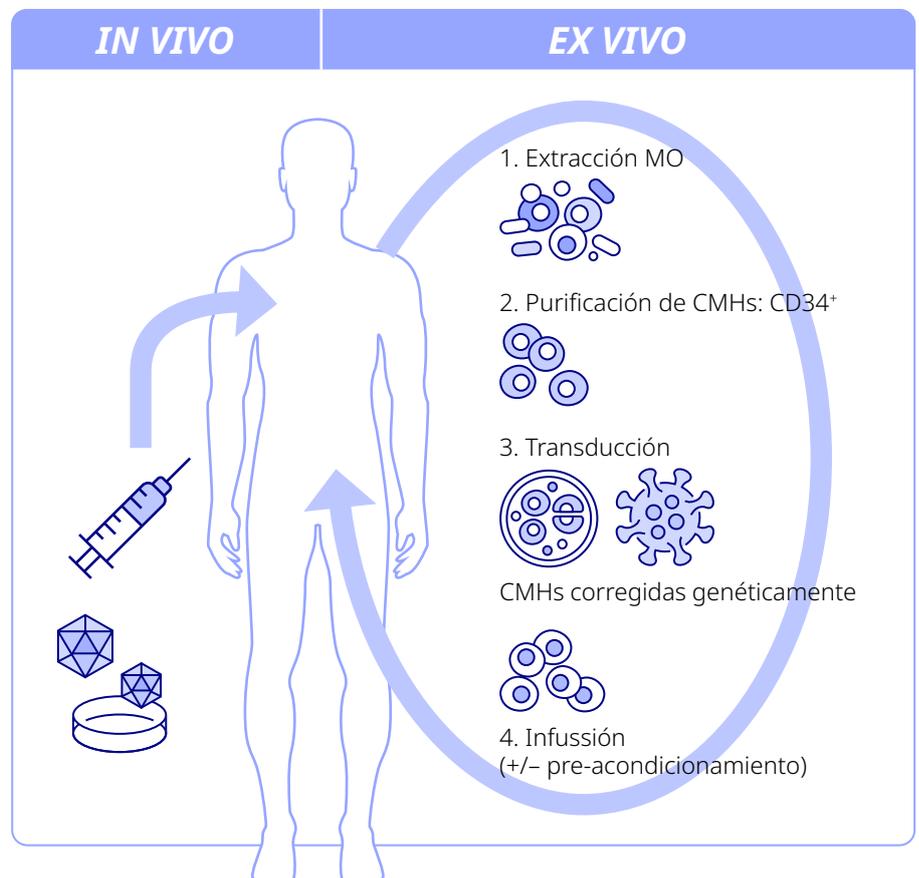
- **Reparación génica.** El objetivo de esta técnica es sustituir únicamente los cambios nucleotídicos existentes que han dado lugar a un gen disfuncional. Con frecuencia se fundamenta en la generación de un punto de rotura en una región concreta del ADN, a la vez que se introduce en la célula una secuencia nucleotídica correcta con dos brazos de homología en cada extremo para facilitar que tenga lugar un proceso de recombinación homóloga entre el ADN huésped y el fragmento introducido. Con ello se consigue reparar la región que alberga las mutaciones patogénicas.

Desde el punto de vista práctico, existen dos estrategias para la utilización de terapias génicas: *ex vivo* e *in vivo*. La **terapia génica *ex vivo*** se basa en la extracción de las células que se quieren modificar del paciente; se someten al proceso de transducción con los vectores portadores del gen terapéutico *in vitro* y posteriormente se lleva a cabo la reinfusión de las células corregidas en el paciente. En la mayor parte de los casos, esta

Figura 1. Estrategias de terapia génica: *ex vivo* / *in vivo*.

***in vivo*:** esquema de inyección directa de vectores adenoasociados a músculo esquelético.

***ex vivo*:** esquema del protocolo de modificación de células hematopoyéticas mediante vectores gamma-retrovirales / lentivirales.





estrategia se realiza con vectores integrativos, tales como los vectores y-retrovirales o lentivirales, que permiten el mantenimiento del gen terapéutico a largo plazo. Esta aproximación se utiliza principalmente para el tratamiento de enfermedades de tejidos, tales como la médula ósea, en las que es posible obtener y reinfundir las células corregidas en el paciente. Por ello, se utilizan fundamentalmente para el tratamiento de patologías de células sanguíneas, tales como inmunodeficiencias y hemoglobinopatías, entre otras.<sup>5</sup>

En la **terapia génica *in vivo*** los vectores terapéuticos (frecuentemente AAVs) se administran directamente al paciente, bien por vía endovenosa o mediante inyección directa en el órgano o tejido diana. Esta es la estrategia más empleada para el tratamiento de enfermedades raras de tejidos que no se pueden extraer y reimplantar con facilidad. Por ello se utilizan principalmente para el tratamiento de enfermedades neuromusculares, hepáticas y otras.

Una buena parte de las terapias génicas en fase de investigación se centran en el ámbito de las enfermedades raras y de la oncología. En el caso de las enfermedades raras, la mayor parte de los fármacos de terapia génica se han desarrollado para el tratamiento de enfermedades monogénicas recesivas; sin embargo, las posibilidades de su aplicación para enfermedades más complejas está ya en marcha no sólo en preclínica sino también en la clínica.

En la actualidad, existen del orden de una decena de fármacos en el mercado de terapia génica tanto *in vivo* como *ex vivo*, aunque a día de hoy sólo dos de ellos, (tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel) han sido financiados en los cinco principales mercados europeos (Gran Bretaña, Alemania, Francia, Italia y España).<sup>6</sup>

Asimismo, están abiertos numerosos ensayos clínicos que arrojan resultados altamente esperanzadores para el tratamiento de enfermedades tales como la Hemofilia A y B y de síndromes neuromusculares degenerativos. También hay ensayos en otras enfermedades hematológicas como anemia de Fanconi, anemia falciforme o betatalasemia, así como en enfermedades retinianas que cursan con ceguera o en enfermedades metabólicas. En el momento de redacción de este documento, tanto la FDA como la EMA han aprobado ya la terapia génica para la atrofia muscular espinal con onasemnogene abeparvovec; voretigene neparvovec-rzyl para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica y betibeglogene autotemcel para para el tratamiento de pacientes con  $\beta$ -talasemia.

---

**5.** Bueren J, Quintana-Bustamante O, Almarza E, Navarro S, Río P, Segovia J et al. Advances in the gene therapy of monogenic blood cell diseases. *Clinical Genetics*. 2019;97(1):89-102. DOI: 10.1111/cge.13593.

**6.** Walzer-et-al. pbi38 Innovative atmps: market access and reimbursement decisions in the eu5: availability or not, that is the question... *Value in health*.2019;22:S424. DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.142.

## 1.2 ¿POR QUÉ ES NECESARIA UNA ESTRATEGIA EN TERAPIA GÉNICA PARA EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (SNS)?

El concepto de terapia génica surge en los años 1960-1970. En 1972, Theodore Friedmann y Richard Roblin publicaron el documento *Gene Therapy for Human Genetic Disease*<sup>7</sup> donde proponían la sustitución del ADN defectuoso por ADN "correcto". En 1990, se trató a la primera paciente con terapia génica para corregir su síndrome de deficiencia de adenosina desaminasa. Dos décadas más tarde se aprobaba en Europa Glybera®, el primer medicamento desarrollado a partir de terapia génica para el tratamiento de la deficiencia de la lipoproteína lipasa.

Actualmente, tanto las agencias de medicamentos americana y europea (FDA y EMA) han autorizado diferentes tratamientos de terapia génica. Asimismo, en el mundo hay más de 1.000 ensayos clínicos en marcha con diferentes tipos de terapias avanzadas. De ellos, en torno al 70% se encuentran en fases II y III, de lo que se prevé que en esta nueva década se produzca un elevado número de aprobaciones de nuevas terapias.<sup>8</sup>

El Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (International Rare Diseases Research Consortium, IRDIRC)<sup>9</sup> incorpora en sus objetivos alcanzar la cifra de 1.000 nuevos tratamientos en enfermedades raras para el año 2027.

A pesar de que el SNS cuenta con un Plan de Terapias Avanzadas<sup>10</sup>, las particularidades de las terapias génicas requieren un abordaje más específico. Dentro de las terapias avanzadas, las terapias génicas son las que actualmente concentran el mayor número de ensayos clínicos y las que muestran unos resultados más prometedores en patologías en las que no existe alternativa terapéutica posible para los pacientes. Su gran potencial en términos de resultados en salud, los elevados costes por paciente de las terapias génicas así como el impacto en la sostenibilidad del SNS y la necesidad de priorizar y garantizar el acceso a los tratamientos con una mejor relación coste-efectividad; justifican la definición de una estrategia específica para las terapias génicas.

La extensión de la aplicación de la terapia génica en SNS comporta una serie de retos de cuyo abordaje dependerá que estos nuevos tratamientos sean accesibles para los pacientes en términos de equidad y con garantías de la mayor eficacia y seguridad.

### 1.2.1 OBJETIVOS, METODOLOGÍA Y GRUPO DE TRABAJO

Para reflexionar sobre un modelo de Estrategia en Terapia Génica para el SNS se partió de la constitución de un **Consejo Asesor** a modo de Comité Científico en el que se encontraban representados algunos de los principales líderes investigadores en materia de terapia génica en España y Europa. Este Consejo Asesor lo han conformado:



- **Juan Bueren.** Vicepresidente de la Sociedad Europea de Terapia Génica y Celular. Director de la Unidad de Innovación Biomédica del CIEMAT, del CIBER de Enfermedades Raras, y del IIS Fundación Jiménez Díaz.
- **Pablo Lapunzina.** Director Científico del CIBER-ER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras y Jefe de Grupo de Investigación del INGEMM-IdiPAZ.
- **Julio Montoya.** Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza. Miembro del CIBER- ER. Miembro del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.
- **Cristian Smerdou.** Director del Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica e Investigador principal del Laboratorio de Desarrollo de Vectores del CIMA, Universidad de Navarra.

Posteriormente, se constituyó un **Panel de Expertos** conformado por un grupo multidisciplinar de líderes de opinión en sus respectivas disciplinas y especialidades. El Consejo Asesor y el Panel de Expertos han trabajado de forma conjunta durante alrededor de un año, tanto de forma presencial como telemática, con el apoyo metodológico y la coordinación de la consultora especializada en el sector Salud, Eversheds Sutherland-Salud Advisory. El Panel de Expertos ha estado constituido por:

- **Cristina Avendaño Solá.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Jefa de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Ex Directora General de la AEMPS.
- **Encarna Cruz Martos.** Directora General de BioSim. Coordinadora de la Estrategia Regional de Terapias Avanzadas de la Comunidad de Madrid. Ex Directora General de Farmacia y Cartera Básica del SNS en el Ministerio de Sanidad.
- **Alberto Dorrego.** Abogado. Socio de Derecho Público de Eversheds Sutherland Nicea. Letrado de las Cortes Generales.
- **Daniel Aníbal García.** Presidente de la Federación Española de Hemofilia (Fedhemo).
- **Domingo González-Lamuño.** Pediatra. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Presidente de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Innatos del Metabolismo (AECOM).
- **Víctor Jiménez Yuste.** Hematólogo. Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.
- **María Martín Díez de Baldeón.** Ex Consejera de Sanidad de La Rioja.
- **José Martínez Olmos.** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Ex Secretario General de Sanidad.
- **Jorge Mestre.** Economista. Profesor Asociado de la Universidad Carlos III de Madrid.

---

7. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science. 1972;175(4025):949-955. DOI: 10.1126/science.175.4025.949.

8. <https://asgct.careboxhealth.com/>

9. <https://irdirc.org/about-us/vision-goals/>

10. [https://www.msrebs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias\\_Avanzadas.htm](https://www.msrebs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm)

- **Federico de Montalvo.** Abogado. Presidente del Comité de Bioética de España y miembro del Comité Internacional de Bioética (IBC) de la UNESCO.
- **Marisol Montolio del Olmo.** Directora científica de la asociación Duchenne Parent Project España.
- **Manuel Moro.** Tesorero de la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (Federación ASEM).
- **Francina Munell.** Neuropediatra. Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
- **Andrés Nascimento.** Neuropediatra. Coordinador de la Unidad de patología neuromuscular, Servicio de Neurología en el Hospital Universitario de Sant Joan de Déu.
- **Rafael Parra.** Hematólogo. Banc de Sang i Teixits del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Rafael Pérez Santamarina.** Gerente del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Ex Secretario General de Sanidad.
- **José Luis Poveda.** Farmacéutico. Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
- **Jaume Puig Junoy.** Economista. Universidad Pompeu Fabra.
- **Yolanda Puiggròs Jiménez de Antas.** Abogada. Socia de Roca Junyent Abogados.
- **Boí Ruiz.** Ex Conseller de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Partiendo de un cuestionario previo que fue respondido por todos los expertos que integraban ambos grupos, se mantuvieron tres reuniones de trabajo plenarias en las que se pudieron debatir y consensuar los contenidos del presente documento. Asimismo, para profundizar en algunos aspectos concretos que precisaban de un abordaje más específico, **se constituyeron dos subgrupos de trabajo:** el sub-grupo de financiación y evaluación de terapias génicas y el sub-grupo para el análisis de las implicaciones clínicas de la terapia génica, y con ambos se mantuvieron reuniones telemáticas. De los debates realizados en todas las reuniones celebradas, han surgido las propuestas que se recogen posteriormente en esta Estrategia.

Los objetivos que se persiguen con el desarrollo del presente trabajo son:

- **Generar conocimiento de calidad sobre la terapia génica y su impacto en el SNS** así como en las distintas estructuras y agentes que lo integran, para que a partir de esta base, se puedan planificar y poner en marcha las medidas más adecuadas que aseguren el acceso de los pacientes a estos nuevos tratamientos.



- Poner a disposición de los diferentes agentes del SNS **un foro de diálogo en el que debatir y consensuar la hoja de ruta** a seguir para establecer el marco adecuado para el desarrollo y acceso de la terapia génica en España, favoreciendo la calidad, la equidad y la sostenibilidad del sistema.
- **Contribuir a la definición de un modelo de Estrategia en Terapia Génica para el Sistema Nacional de Salud** que identifique las necesidades y proponga recomendaciones que permitan la adecuada asunción de los nuevos retos que la terapia génica supone para el sistema sanitario.

### 1.2.2 DESAFÍOS PRINCIPALES PLANTEADOS POR LA TERAPIA GÉNICA PARA LOS DIFERENTES ACTORES DEL SISTEMA

Como punto de partida en el diseño de la Estrategia Nacional en Terapia Génica, el panel de expertos llevó a cabo una identificación de los principales desafíos a los que hacer frente a través de la definición de esta Estrategia.

1. Definir actuaciones que contribuyan a **superar las actuales barreras, para la accesibilidad** de la terapia génica a la práctica clínica en condiciones óptimas. Las barreras identificadas son:
  - Barreras económicas, marcadas por el previsiblemente elevado precio de las terapias y el previsiblemente largo tiempo de negociación de precios.
  - Barreras regulatorias, generadas por la incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de las terapias génicas; lo que dificulta y alarga los plazos de aprobación de los nuevos tratamientos.



Figura 2. **Metodología.**  
Fuente: Elaboración propia.

- Barreras en el desarrollo clínico, dada la dificultad de dar el salto de la fase pre-clínica a la clínica que se presenta en muchas ocasiones en las terapias génicas; obstáculos que se encuentran tanto en la autorización como en el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos, como en la consecución de fondos para su financiación.
  - Barreras en la fabricación industrial de tratamientos de terapia génica, dada la complejidad y el elevado coste de la producción de vectores virales.
  - Barreras generadas por la falta de formación en disciplinas necesarias para el manejo de las terapias génicas por parte de los clínicos, que genera “miedo” y desconfianza.
  - Barreras de tipo ético que pueden generar algunas técnicas de terapia génica.
  - Barreras generadas por el desconocimiento acerca de las terapias génicas por parte de los pacientes y sus familias.
2. Abordar de forma eficaz **el reto de la equidad** en el acceso a los nuevos tratamientos, atendiendo especialmente a dos fases clave en el proceso asistencial; la selección de los pacientes y la coordinación entre los centros que realicen el tratamiento con terapia génica de los pacientes y aquellos que realicen el seguimiento, cuando estos no sean los mismos.
3. Hacer frente a las **implicaciones clínicas y de planificación asistencial** de la terapia génica.
- Diseñar programas para potenciar el diagnóstico precoz y agilizar el proceso de solicitud y aprobación de la terapia génica, para reducir al máximo el tiempo entre inicio de síntomas e inicio del tratamiento.
  - Definir protocolos para el control post-administración que definan las “nuevas historias naturales”<sup>11</sup> de la enfermedad y evalúen el efecto terapéutico de la terapia y sus posibles efectos adversos.
  - Diseñar circuitos de atención integral a los pacientes tratados con terapia génica para la asistencia a otros procesos relacionados o no con su patología principal.
  - Adaptar los actuales protocolos de screening prenatales y neonatales para proporcionar tratamiento temprano en aquellas patologías con tratamiento en las que la administración temprana sea clave en el éxito del tratamiento.
  - Definir las nuevas necesidades formativas de los profesionales sanitarios e incorporar al sistema asistencial las nuevas disciplinas y nuevos perfiles necesarios para el uso y manipulación de productos de terapia génica.



4. Apostar por **mecanismos innovadores para la evaluación, adquisición y financiación de las terapias génicas** que atiendan a las especificidades concretas de estas terapias frente a otros tratamientos; haciendo compatible su acceso con la sostenibilidad del sistema sanitario.

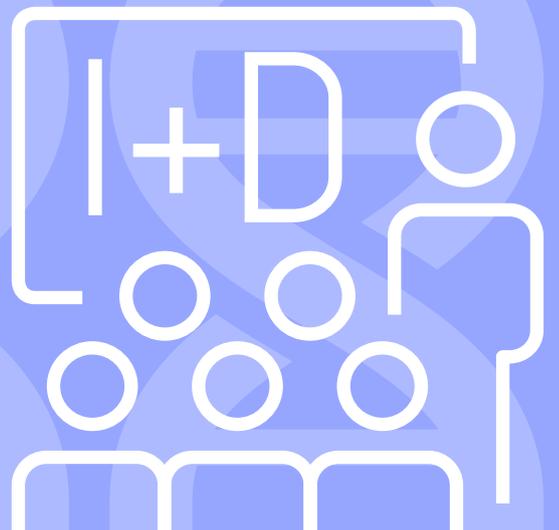
Existen algunas características específicas ligadas a la terapia génica que **justifican un abordaje de planificación enmarcado en una Estrategia común para el impulso de la terapia génica en el SNS**. Entre otros, cabe señalar:

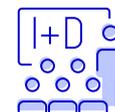
- Los estándares de calidad en los procedimientos que la terapia génica tiene que cumplir para asegurar la mayor efectividad posible de los tratamientos.
- La importancia de acumular experiencia en unidades asistenciales concretas.
- El alto coste que suele caracterizar a estas terapias.
- La necesidad de potenciar la existencia de equipos clínico-asistenciales de alto nivel de excelencia.
- La generación de unidades que puedan profundizar en conocimiento experto con nuevos ensayos clínicos.
- El hecho de abordar soluciones para enfermedades poco frecuentes, de alta complejidad y, a veces, con escasas alternativas terapéuticas.

El objetivo de este trabajo es reflexionar sobre cómo abordar una estrategia que contemple todos los aspectos a considerar para garantizar la excelencia de la práctica clínica con terapia génica en el SNS y asegurar el mayor beneficio posible para los pacientes.

---

**11.** Por historia natural de la enfermedad se entiende la evolución e la misma, sin intervención médica, desde antes de que esta se inicie, hasta su resolución entre recuperación, cronicidad o muerte.





## 2. NECESIDADES PARA EL DESARROLLO DE LA TERAPIA GÉNICA EN ESPAÑA

### 2.1 LA INVERSIÓN EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO (I+D) EN ESPAÑA

Según los datos ofrecidos por el Observatorio Español de I+D+i, ICONO, ([www.icono.fecyt.es](http://www.icono.fecyt.es)), dependiente del Ministerio de Ciencia y Tecnología; en el año 2018 España invirtió en I+D en España 14.945 millones euros.<sup>12</sup> Estos datos representan un 1,24% del PIB español, siendo la media europea de gasto en I+D de un 2,11%.

En el mes de septiembre de 2020, el Gobierno de España presentó la Estrategia Española en Ciencia, Tecnología e Innovación para el período 2021-2027.

Uno de los principales objetivos de esta Estrategia es fomentar la inversión privada en I+D para duplicar la proporción del PIB que España destina a la I+D+i, hasta alcanzar en el año 2027 el 2,12% del PIB.

En esta línea, el proyecto de Presupuesto Generales del Estado (PGE) para el año 2021 prevé un incremento de las partidas no financieras para I+D+I de 1.200 millones de euros, un 59,4% respecto a lo recogido en los PGE del año anterior.<sup>13</sup>

Por lo que respecta a la tasa de producción científica española, según los datos ofrecidos por ICONO, en 2018 España publicó 87.356 documentos científicos (artículos, actas de congresos y revisiones anuales), lo que representa un 3,1% de la producción científica mundial. Estas cifras sitúan a España en el puesto duodécimo en documentos científicos publicados en el año 2018, lo que contrasta con su situación sobre inversión para investigación en ciencia y tecnología.

En 2019, el porcentaje de publicaciones españolas de excelencia, es decir, el porcentaje de publicaciones científicas incluidas en el 10% de los artículos más citados de su ámbito, se fijó en el 16,7%, situándose en la misma línea que otros países de nuestro entorno como Francia o Alemania.<sup>14</sup>

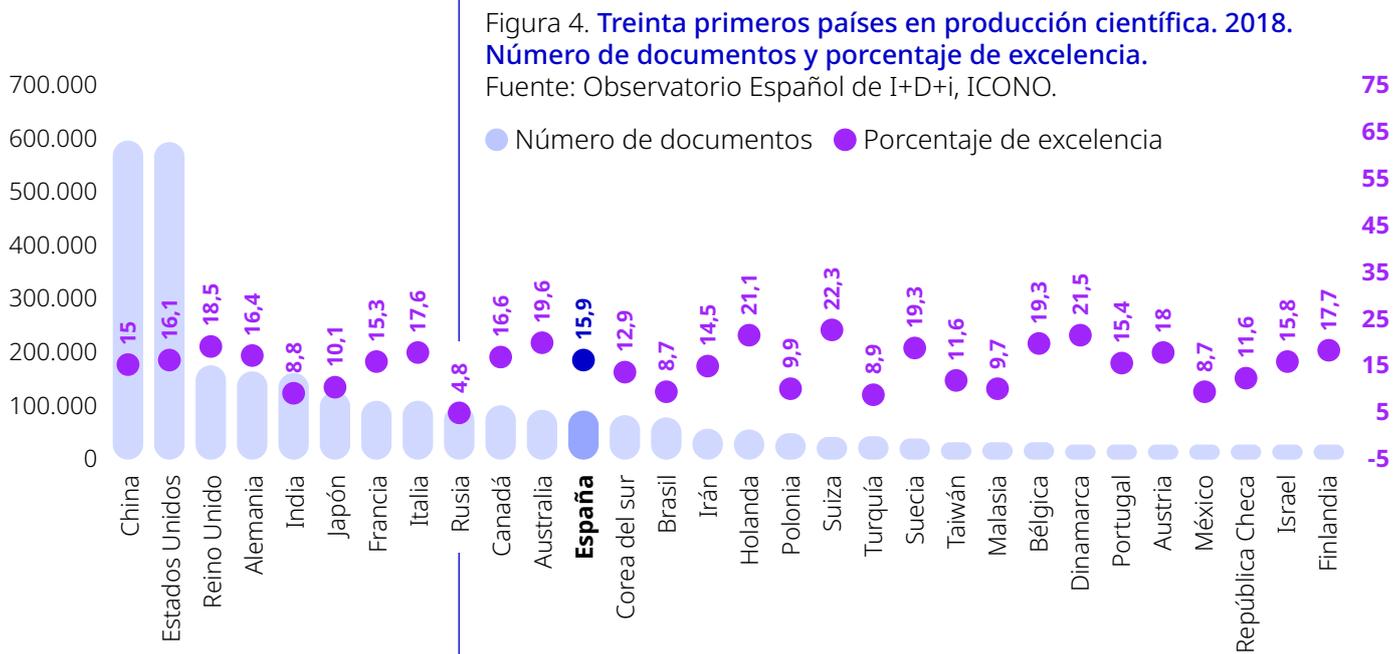
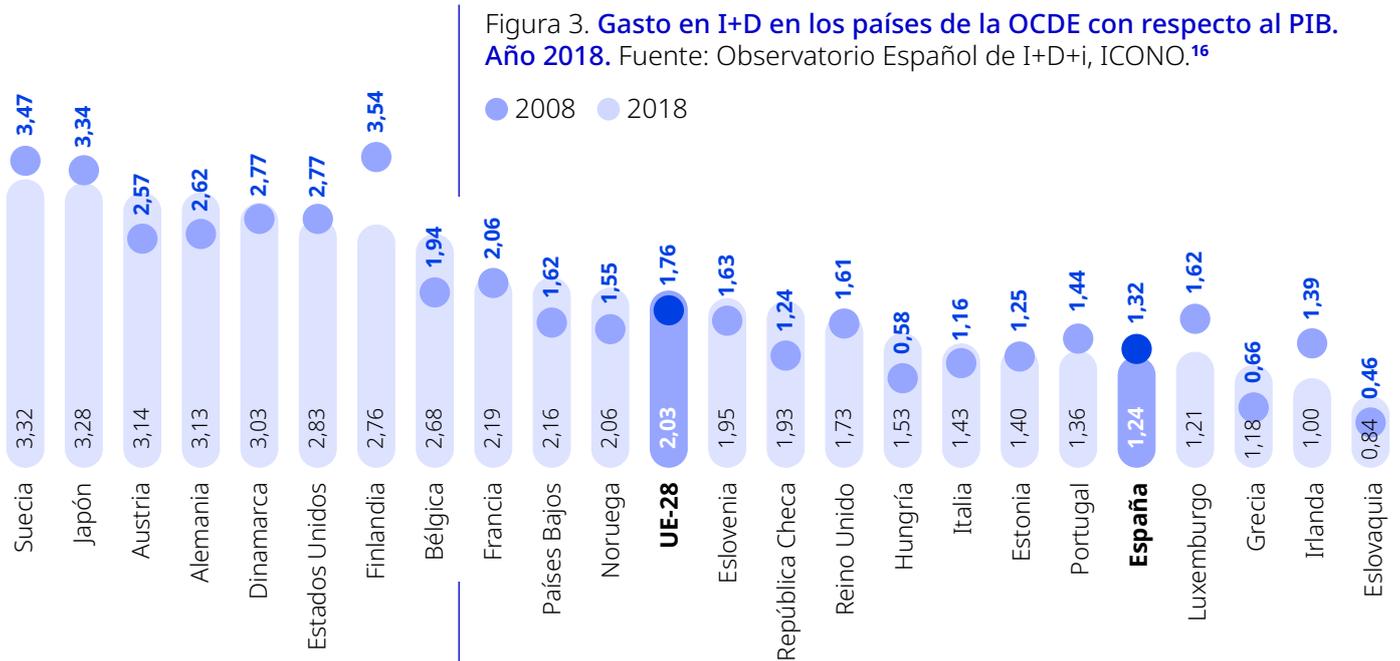
Por lo que respecta al ámbito de la biotecnología, la inversión destinada a I+D en el año 2018 ascendió a 1.783 millones de euros, de los que en torno a un tercio, 680 millones, tenían origen en empresas privadas.<sup>15</sup>

<sup>12</sup>. [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/indicadores\\_2020\\_web.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/indicadores_2020_web.pdf)

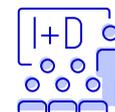
<sup>13</sup>. Secretaria General Técnica del Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Ciencia y Tecnología. Gobierno de España. Estrategia Española en Ciencia, Tecnología e Innovación 2021-2027. Año 2020.

<sup>14</sup>. [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/indicadores\\_2020\\_web.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/indicadores_2020_web.pdf)

<sup>15</sup>. Observatorio Español de I+D+i, ICONO.



En el ámbito de la investigación clínica, España es también uno de los países europeos donde se desarrollan mayor número de ensayos clínicos (EECC). Según los datos recogidos por la Memoria de Actividades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) correspondiente al año 2018<sup>17</sup>, durante ese año, la AEMPS autorizó 800 EECC en distintos centros españoles. Esta cifra se ha incrementado en más de un 30% durante la última década.



## 2.2 LA INVESTIGACIÓN EN TERAPIAS GÉNICAS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

En el mes de septiembre de 2020, el Gobierno de España presentó la nueva Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación para el periodo 2021-2027, un plan diseñado en el contexto de la crisis sanitaria, económica y social generada por la pandemia de COVID-19; que ha puesto de manifiesto la necesidad de situar a la ciencia como una de las palancas fundamentales en la reconstrucción económica y social de España.

Asimismo, y tal y como la propia Estrategia reconoce, la devastadora crisis generada por la pandemia a diversos niveles, ha puesto de relieve *“la insuficiencia del sistema de ciencia e innovación en sectores estratégicos determinantes y la necesidad de desarrollar un modelo de investigación paneuropeo abierto y sólido”*.

Entre las líneas estratégicas fijadas para el desarrollo de la I+D+i nacional, el apartado de “Salud” recoge claramente la terapia génica, en el marco de las “nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas”. No lo hacía de manera específica el anterior el Plan estatal de investigación científica, técnica y de innovación 2017-2020.

Como se ha señalado anteriormente, en la actualidad se llevan a cabo en el mundo más de 1.000 ensayos clínicos con terapias avanzadas<sup>18</sup>. De ellos, aproximadamente el 70% se encuentra en fases II y III, de lo que se puede esperar un elevado número de aprobaciones de terapias avanzadas para esta nueva década.

De estos más de 1.000 EECC en marcha, la mayor parte se centran en el ámbito terapéutico de la oncología y las enfermedades raras.

Concretamente, en el ámbito de la terapia génica, y excluyendo las terapias de edición génica, en 2019 se estaban desarrollando en el mundo 352 ensayos: 111 en Fase I, 209 en Fase II y 32 en Fase III.<sup>19</sup>

En el momento de elaboración de este documento, y según el Registro Español de Ensayos Clínicos<sup>20</sup> hay doce centros hospitalarios en España participando, o autorizados para iniciar su participación, en ensayos clínicos de TG con virus recombinantes adenoasociados (rAAV):

- Hospital Universitario 12 de octubre en Madrid.
- Hospital Universitario de Cruces en Vizcaya.
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe en Valencia.
- Hospital Universitario La Paz en Madrid.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla.
- Hospital Regional Universitario de Málaga.
- Hospital Universitario Río Hortega en Valladolid.
- Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca.
- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
- Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

<sup>16</sup>. [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/indicadores\\_2020\\_web.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/indicadores_2020_web.pdf) página 42.

<sup>17</sup>. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Memoria de Actividades. Año 2018.

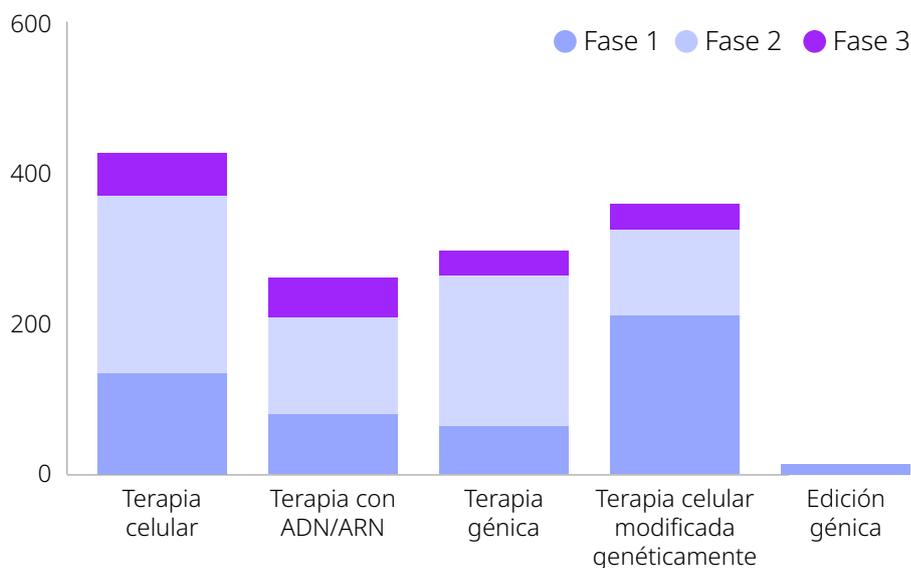
<sup>18</sup>. <https://asgct.careboxhealth.com/>

<sup>19</sup>. Alliance for Regenerative Medicine. ARM Annual report and sector. Year in review 2019.

<sup>20</sup>. <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

Figura 5. **Ensayos clínicos en terapias avanzadas** (publicado en febrero de 2020).

Fuente: <https://www.cellandgene.com/doc/how-cell-and-gene-therapy-is-transforming-healthcare-0001>



- Hospital Universitario de Vall d'Hebron en Barcelona.
- Hospital Universitario de San Joan de Déu en Barcelona
- Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia.

### 2.2.1 LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LAS TERAPIAS GÉNICAS

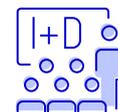
Un **ensayo clínico** es una evaluación experimental de un medicamento en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia. En España los ensayos clínicos están regulados por los artículos 47 y 48 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre por el que se regulan tanto los ensayos clínicos con medicamentos, como los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.<sup>21</sup>

El desarrollo de nuevos fármacos de terapia génica para enfermedades raras, comporta el afrontamiento de los mismos desafíos que los que aparecen en el desarrollo y puesta en el mercado de tratamientos tradicionales. Sin embargo, en el caso de las terapias génicas, estos retos se amplifican.

A la hora de afrontar la fase clínica en la investigación de nuevos tratamientos para enfermedades raras, se dan algunas circunstancias específicas que condicionan el desarrollo de esta etapa. El hecho de tratarse de enfermedades con un número reducido de pacientes y en ocasiones, con una alta tasa de mortalidad y limitada comprensión de las bases de la patología, puede dificultar la definición de los objetivos y los criterios de eficacia clínica del tratamiento.

Con el objetivo de abordar estas dificultades, la Agencia Americana del Medicamento (FDA), así como otras agencias reguladoras, han abordado la necesidad de **establecer nuevos modelos de ensayos clínicos** para estos tratamientos.

En Europa, también hay experiencias para el diseño de modelos de investigación más eficientes y efectivos para estudiar nuevos



medicamentos y tratamientos para enfermedades raras. El proyecto de investigación ASTERIX, financiado por la UE y en el que colaboran países como Alemania, Austria, Holanda, España y el Reino Unido, se ha centrado en lograr un desarrollo clínico más fiable y rentable de tratamientos para enfermedades raras y estimular la búsqueda de tratamientos para estas enfermedades con pocas o nulas opciones terapéuticas.<sup>22</sup>

Los diferentes organismos han definido modelos de investigación que evolucionan hacia una tipología de EECC más cortos, en los que se combinen las fases para mostrar seguridad y eficacia.

Un **brazo de un ensayo clínico** lo constituye un grupo de pacientes que recibe un tratamiento específico o, en algunos casos, ningún tratamiento. Los ensayos que incluyen varios brazos con distribución aleatoria de pacientes en cada uno de ellos, tratan grupos de pacientes con diferentes terapias para comparar los resultados obtenidos en cada caso. Los brazos experimentales, en los que los pacientes reciben el medicamento experimental, se comparan con los brazos de control, en los que los pacientes pueden recibir un comparador activo, esto es, otra terapia utilizada para tratar la misma condición que la terapia experimental o un comparador placebo, es decir un producto inactivo.

Los **ensayos de un solo brazo o no aleatorios** son aquellos en los que todos los pacientes incluidos en el ensayo reciben la terapia experimental. Este tipo de estudios son comunes en las Fases 1 y 2 de los ensayos clínicos, si bien en la Fase 3 de los ensayos frecuentemente se asigna la terapia de manera aleatorizada para proporcionar datos más precisos sobre los resultados de seguridad y eficacia.

Sin embargo, **en un ensayo de Fase 3 podría usarse un solo brazo si el número de pacientes candidatos a participar en el estudio es tan pequeño que la realización de un ensayo aleatorio con varios brazos no resulte práctico, o no se considere ético no ofrecer a todos los pacientes la potencial cura de la enfermedad.**

En estos casos, los investigadores deben **usar criterios de eficacia capaces de demostrar el impacto clínico de la terapia en ausencia de datos con los que llevar a cabo una comparación directa** de esta, frente a un placebo u otros tratamientos.

Por otra parte, la terapia génica no es comparable a los ensayos con medicamentos habituales en los que se toman o inyectan múltiples dosis de un compuesto durante un tiempo estipulado para, con posterioridad, valorar la respuesta terapéutica en función de valores o variables pre-estipuladas. Muchos de los ensayos clínicos de terapia génica consisten, o consistirán, en la **única administración única por vía sistémica, de un vector o de células con información genética modificada.**

En definitiva, a pesar de que siempre que sea posible en un ensayo clínico se debería incluir un grupo control o comparador, dentro del mismo ensayo, **el uso de un comparador concurrente no siempre se da en los estudios de terapia génica por las características propias de los tratamientos y de las patologías a las que se dirigen.**

21. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>

22. <http://www.asterix-fp7.eu>

Por otra parte, al menos en el caso de terapias génica in vivo, la aproximación terapéutica puede ser similar a la de fármacos convencionales, por cuanto que se vienen realizando estudios de eficacia y toxicidad a través de un escalado progresivo de la dosis, o en el caso de la terapia génica de la cantidad de vectores virales inoculados en el paciente. La eficacia en estos estudios se puede demostrar sobre la base de que "un estudio de dosis-respuesta bien controlado es también un estudio que puede servir como evidencia primaria de eficacia".<sup>23</sup>

Otra posibilidad para evitar el uso de dos brazos en ensayos clínicos de aquellos casos en los que esta modalidad entraña dificultades, es el empleo de datos históricos de comparación, es decir, Datos de la Vida Real (Real World Data, RWD). Esta modalidad permite comparar los resultados de un fármaco de terapia génica de un ensayo clínico con los resultados obtenidos sobre la historia natural de la enfermedad (adecuadamente documentada), o de los resultados del tratamiento activo. Este comparador se llama control histórico.

Como ejemplo, en el caso de la hemofilia, en los nuevos diseños de los ensayos clínicos de terapia génica, se están usando *non-interventional studies* (NIS), en los que el propio paciente sirve de control. Durante un período de aproximadamente seis meses, se lleva a cabo el NIS. En este tiempo el paciente reporta mediante un smartphone, las variables clínicas y los datos de calidad de vida determinados previamente. Tras este período, se inicia el tratamiento y la comparación se lleva a cabo de forma intra-individual con los datos recogidos anteriormente.

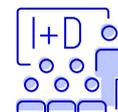
La EMA, en todo caso, indica que el uso de controles históricos en ensayos se recomienda solo para circunstancias especiales, como aquellas enfermedades con "mortalidad predecible y estudios en los que el efecto del medicamento es evidente".<sup>24</sup>

Ambas circunstancias son aplicables a ciertas enfermedades que están siendo investigadas con terapias génicas. Por ejemplo, después de la terapia génica para la hemofilia, algunos pacientes no requieren reemplazo de factor por períodos prolongados de tiempo y, por lo tanto, exhiben un efecto eficaz que les cambia la vida.

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que existen limitaciones sobre el uso de controles históricos, dado que "la comparabilidad de los grupos de control y tratamiento al inicio de la terapia génica no puede garantizarse en todos los casos".<sup>25</sup>

En base a lo expuesto, y dadas las dificultades de realizar estudios de terapia génica en enfermedades raras, y para facilitar la investigación clínica en estas nuevas terapias y agilizar el acceso de los pacientes a las mismas, **se podría apoyar el optar por ensayos de un solo brazo de forma que se pueda llevar a cabo la comparación de resultados con información de controles históricos de estudios previos, incluso cuando se cuente con un brazo de control concurrente con menor número de pacientes.**<sup>26</sup>

En todo caso, **es importante destacar la necesidad de no incrementar la incertidumbre** sobre la eficacia de estas nuevas terapias, ya que cuanto



menor solidez pueda aportar la evidencia, mayor será la incertidumbre y mayores dificultades se generarán en la fase de acceso a mercado, cuando puede darse el caso de que la evidencia aportada no sea considerada como suficiente para el pagador, y acabe produciéndose una dilación de plazo aún mayor hasta la llegada de la nueva alternativa terapéutica al sistema.

Recientemente se publicó un trabajo sobre la evaluación del valor añadido y la aplicabilidad de 13 métodos de investigación propuestos por el proyecto Asterix. En esta publicación se subraya que los resultados obtenidos a través de estos modelos especialmente pensados para la investigación en EERR, deben analizarse considerando todo el proceso de desarrollo del fármaco, no de forma exclusiva los datos obtenidos en un ensayo concreto.<sup>27</sup>

Si bien estos nuevos diseños ayudarán a mejorar el proceso del ensayo clínico, **todavía existe el problema inherente a la investigación clínica en enfermedades raras para reclutar entre un número reducido de pacientes** y geográficamente dispersos. Para facilitar este reclutamiento, existe una **creciente demanda de registros precisos de pacientes** que incluyan información relevante sobre biomarcadores potenciales para el tratamiento.

En este sentido, será necesario profundizar en la colaboración entre centros de investigación genética, clínica y compañías farmacéuticas especializadas en el análisis de la información genética de la población. Esta colaboración ayudará a identificar a grupos de pacientes con más posibilidades de responder a tratamientos específicos y contribuirá a un reclutamiento más efectivo de pacientes para ensayos clínicos.

Asimismo, será necesario el máximo aprovechamiento de la tecnología digital para ejecutar ensayos remotos o altamente fragmentados geográficamente. Esta posibilidad redundará en una mayor equidad en el acceso a la mejor opción terapéutica disponible, aún en fase experimental, para todos los pacientes del conjunto del SNS.

### 2.2.2 LA RELACIÓN ENTRE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA Y LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La colaboración entre los profesionales que se encuentran en cada una de estas fases del proceso de investigación es fundamental para enriquecerlo y optimizarlo. Esta colaboración permitirá una retroalimentación del conocimiento de ambas parcelas que resultará beneficioso para la investigación y, en definitiva, para los pacientes que acabarán recibiendo las terapias desarrolladas.

El punto de vista clínico puede contribuir a que la investigación básica se dirija hacia determinados campos en los que desde la clínica se detectan necesidades y carencias. **Contar con equipos mixtos con conocimiento en ambas partes del proceso permitirá un mejor desarrollo de los proyectos.**

Existen determinados *inputs* que sólo se generan en el ámbito clínico y que son esenciales para decidir qué se debe analizar, correlacionar

23. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e4-dose-response-information-support-drug-registration> Consultado el 11 de marzo de 2020.

24. ICH Topic E10 Choice of Control Group in Clinical Trials. 2001. "2.5.7 Disadvantages of externally controlled trials." Acceso, 13 de marzo de 2020.

25. Lim J., R. Walley, J. Yuan, J. Liu, A. Dabral, N. Best, A. Grieve, L. Hampson, J. Wolfram, P. Woodward, F. Yong, X. Zhang and Ed Bowen. 2018. "Minimizing Patient Burden Through the Use of Historical Subject-Level Data in Innovative Confirmatory Clinical Trials: Review of Methods and Opportunities." Therapeutic Innovation & Regulatory Science. Vol. 52(5) 546-559. DOI: 10.1177/2168479018778282.

26. Viele, K., S. Berry, B. Neuenschwander, B. Amzal, F. Chen, N. Enas, B. Hobbs, J. G. Ibrahim, N. Kinnersley, S. Lindborg, S. Micallef, S. Roychoudhury and L. Thompson. "Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials." Pharm Stat. 2013;13(1): 41-54. DOI: 10.1002/pst.1589.

27. Mitroiu M, Oude Rengerink K, Pontes C, Sancho A, Vives R, Pesiou S, Fontanet JM, Torres F. et al. Applicability and added value of novel methods to improve drug development in rare diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13:(1) DOI:10.1186/s13023-018-0925-0.

parámetros, descubrir fallos en los modelos diseñados y qué acciones se podrían acometer para solucionarlos.

También es importante colaborar en el **diseño conjunto de los ensayos clínicos** en investigaciones dirigidas a realizar de una forma adecuada la traslación de los resultados obtenidos en ensayos preclínicos a la clínica, así como para el desarrollo de vectores terapéuticos y procedimientos de transferencia génica cada vez más eficaces y seguros. En estas etapas, la colaboración entre los investigadores del ámbito académico, los clínicos asistenciales y el mundo empresarial está resultando esencial. De ahí que la **separación entre la investigación básica y la clínica esté siendo progresivamente menor.**

No obstante, es necesario acelerar e implementar esta coordinación mediante numerosas acciones, entre las que han de incluirse la **incentivación de la investigación y la contratación de investigadores** por parte de la empresa farmacéutica y biotecnológica en España, el fomento de programas de investigación colaborativa empresa/academia/clínica, la activación de la transferencia de la tecnología desarrollada en las instituciones públicas, así como la creación de foros de debate y reuniones científicas multidisciplinares entre especialistas de todas estas disciplinas.

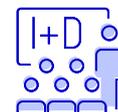
## 2.3 LA GESTIÓN DE LOS REGISTROS DE PACIENTES

Las terapias avanzadas, así como la personalización de los tratamientos farmacológicos a las características específicas de la enfermedad en cada paciente, han convertido **los registros de pacientes en una herramienta básica tanto para la investigación clínica como para la evaluación de las nuevas terapias.**

**En el caso de la terapia génica, contar con registros de información clínica depurada, sujeta a unos criterios y protocolos comunes y que además sea accesible para los diferentes profesionales que deban acceder a ella constituye un aspecto clave** para valorar la eficacia de los efectos terapéuticos y la seguridad a largo plazo de estos nuevos tratamientos. Asimismo, son necesarios para reducir la incertidumbre y la falta de evidencia que en ocasiones existe sobre su eficacia, dadas las dificultades ya señaladas anteriormente para llevar a cabo estudios clínicos extensos, como puede tener lugar cuando se trata de enfermedades de alta prevalencia.

Asimismo, cuando se diseñan estudios clínicos para tratamientos de enfermedades raras, la identificación y el reclutamiento de pacientes supone una dificultad adicional que, en ocasiones, hace inviable la puesta en marcha de un ensayo.

**Diseñar un adecuado sistema de gobernanza de los datos** para que puedan ser accesibles a aquellos que lo precisen, es tan importante como la creación del propio registro.



En la configuración de los registros debe seguirse el estándar fijado por los principios FAIR<sup>28</sup>, un conjunto de fundamentos para hacer que los datos de investigación sean fáciles de encontrar mediante herramientas de búsqueda; accesibles, es decir, que puedan ser descargados por otros investigadores; interoperables, que utilicen estándares abiertos que permitan su intercambio; y reutilizables por otros investigadores (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*). Estos principios proporcionan una guía para la gestión de datos científicos y se dirigen directamente a los productores y editores de datos para maximizar el uso de los datos de investigación.

Por todo ello, al reflexionar sobre cómo desarrollar una Estrategia en Terapia Génica para el SNS, abordar el diseño y gestión de los registros de pacientes es un aspecto clave a tener en cuenta.

Como punto de partida, al hablar de registros de pacientes se debe ser preciso a la hora de concretar qué objetivos se persiguen y de qué tipo de registro se quiere disponer.

A priori, debería hablarse de **dos tipos de registros de pacientes**, de características y ámbitos distintos, para responder a objetivos diferentes. Por un lado, habría que contar con registros de pacientes orientados a la generación de conocimiento científico sobre la enfermedad, sobre el efecto de las terapias, que faciliten el reclutamiento de pacientes para estudios clínicos, etc. Por otro lado, y a efectos de gestión farmacéutica por parte de los servicios de salud, deberían configurarse otros gestionados a otro nivel.

## **REGISTROS DE PACIENTES PARA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO CIENTÍFICO**

Estos registros de generación de conocimiento son imprescindibles y deben tener un alcance internacional. Se puede optar por un único registro o, como alternativa probablemente más viable, registros diseñados a nivel estatal, pero con vocación de gestionarse en base a unos estándares de datos acordados internacionalmente. De esta forma la información podrá integrarse y compartirse, con el objetivo de generar información científica de forma eficiente y colaborativa.

**En Europa, es aconsejable contar con registros, al menos, de ámbito europeo, gestionados bajo la titularidad de la sociedad científico-médica europea de la patología y con implicación de las asociaciones de pacientes.**

Esta es la línea que ha propugnado la EMA<sup>29</sup> para los registros obligatorios de generación de información sobre los nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades raras. En este sentido, la EMA ha indicado la generación de registros europeos bajo el liderazgo de las sociedades científicas para el seguimiento de los tratamientos de CAR-T, y para los medicamentos para fibrosis quística, y esta es también la idea que está propugnando para tratamientos destinados a las enfermedades raras.

Los países de forma independiente no tienen la capacidad para conocer y tratar todas las enfermedades raras y complejas, es por lo que la

**28.** Wilkinson M, Dumontier M, Aalbersberg I, Appleton G, Axton M, Baak A et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*. 2016;3(1). DOI: 10.1038/sdata.2016.8

**29.** <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>

cooperación y el intercambio de datos y conocimientos entre países resulta vital. En este sentido, las Redes Europeas de Referencia, con participación de expertos nacionales, desarrollan una labor necesaria que debe ser difundida y potenciada.

En el campo de las terapias avanzadas existen iniciativas que coinciden en este planteamiento. La organización Alianza por la Medicina Regenerativa, entre las recomendaciones que lleva a cabo en el documento editado para mejorar el acceso a las terapias avanzadas, propone el desarrollo de iniciativas paneuropeas dirigidas a la generación de instrumentos de información clínica que contribuyan a reducir la incertidumbre a largo plazo sobre seguridad y eficacia en las nuevas terapias. Para ello, recomienda el desarrollo de una infraestructura de datos basados en resultados de la vida real (RWE) con un marco y procedimientos comunes a nivel europeo.<sup>30</sup>

El alcance de estos registros debe ser ambicioso, ya que no sólo deben intentar recoger a los pacientes que reciben la terapia, sino también a los que no la reciben, para poder evaluar el impacto en global y generar evidencia científica en la vida real.

Por lo tanto, y bajo la opinión de los expertos que han formado parte del grupo de trabajo, autor de esta Estrategia, **en ningún caso es recomendable el desarrollo de registros fragmentados para cada terapia, o de registros cuya propiedad sea de las compañías que desarrollan las terapias**, ya que esta modalidad no permitiría un análisis conjunto ni comparativo de los datos.

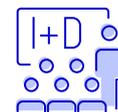
Asimismo, estos registros deben incluir información sobre escalas funcionales similares a las aplicadas en los ensayos clínicos, para evaluar la respuesta terapéutica y conocer mejor la historia natural de pacientes con enfermedades raras. Para ello es necesario ofrecer soporte a las unidades clínicas de referencia con el fin de homogenizar estándares de calidad que permitan el uso de estos datos de forma fiable al comprar el efecto de diferentes terapias.

### **REGISTROS DE PACIENTES PARA LA GESTIÓN DE MEDICAMENTOS POR LOS SERVICIOS DE SALUD**

Existe otro tipo de registros de información clínica que tienen como finalidad la gestión eficiente de la política farmacéutica, especialmente de algunos fármacos de alto impacto terapéutico y presupuestario. Para esa finalidad, sí son de utilidad los registros de ámbito local.

Estos registros deben estar lo más integrados posible en el sistema de historia clínica electrónica, de forma que se evite la introducción manual de datos de forma adicional a la práctica asistencial habitual.

Es importante no confundir estos registros con los verdaderos registros de información y resultados clínicos ya que el hecho de querer atender a diferentes objetivos puede dar lugar a sistemas hipertrofiados, complejos y en los que la recogida de información acabe convirtiéndose en una carga administrativa añadida.



El Ministerio de Sanidad puso en marcha en el año 2019 el Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED). En VALTERMED se registran datos administrativos, clínicos y terapéuticos que permiten conocer el estado inicial y la evolución de un paciente tras iniciar un determinado tratamiento farmacológico. Las variables a registrar son establecidas por grupos de expertos y recogidas en los protocolos farmacoterapéuticos.<sup>31</sup> En el momento de elaboración de esta Estrategia, los medicamentos sujetos al registro en Valtermed son:

- Tisagenlecleucel para leucemia linfoblástica aguda de células B.
- Tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel para linfoma B difuso de células grandes.
- Inotuzumab ozogamicina para leucemia linfoblástica aguda
- Darvadstrocel para fístulas perianales complejas en enfermedad de Crohn.
- Lumacaftor/ivacaftor y tezacaftor/ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística.
- Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en pacientes adultos.
- Remdesivir para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19.

Es deseable que estos registros de gestión no dupliquen las historias clínicas asistenciales, los registros administrativos de actividad, ni los registros de enfermedad antes mencionados. La duplicidad supone una sobrecarga a los profesionales que puede acabar entorpeciendo la recogida colaborativa de datos científicos de calidad.

Actualmente existe tecnología suficientemente avanzada para trasladar de forma automatizada la información de las historias clínicas informatizadas con el fin de minimizar la carga de trabajo extra que representa el paso de información de una plataforma a otra.

En resumen, y con independencia del objetivo que se persiga con el registro, en su diseño debe **tenerse en cuenta**:

- Establecer mecanismos de **comunicación entre la historia clínica y los demás registros** de información empleados para simplificar la recogida de datos y asegurar su calidad.
- Realizar **controles y auditorías internas** de los datos recogidos para asegurar la calidad y utilidad de los mismos.
- Disponer de un **sistema de gobernanza de los datos** adecuado, con comités científicos responsables de la gestión de la información.
- Establecer **acuerdos de colaboración** entre las sociedades científicas

**30.** Alliance for Regenerative Medicine. Getting ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe. 2019.

**31.** <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

y los sistemas de salud que suministran datos y, a su vez, necesitan acceder a esta información de forma periódica; con las compañías farmacéuticas que necesitan información para dar respuesta a sus compromisos con las agencias reguladoras; y con las organizaciones de pacientes.

- Disponer de **gestores de datos de apoyo** en los centros asistenciales que aporten profesionales expertos en gestión y explotación de datos, de forma que esta tarea no recaiga sobre el clínico.
- Configurar **registros bidireccionales**, es decir, que sean capaces de devolver a los profesionales información de interés sobre los pacientes así como a otras organizaciones como las asociaciones de pacientes, centros de investigación, etc.

## 2.4 FORMACIÓN: LAS NUEVAS DISCIPLINAS Y LOS NUEVOS PERFILES

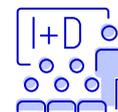
La irrupción de las terapias avanzadas y, en concreto, de los tratamientos de terapia génica, lleva aparejada la actualización de los conocimientos de muchos de los profesionales del ámbito de la salud así como de los futuros profesionales de la medicina. Del mismo modo, el ámbito asistencial requerirá de nuevos perfiles y nuevas disciplinas, desvinculadas ahora de la parcela sanitaria.

Tras haber llevado a cabo un análisis de los planes de estudio de diferentes grados relacionados con las ciencias de la salud -Medicina, Farmacia, Enfermería, Biotecnología, Bioquímica y Veterinaria- resulta evidente que en una buena parte de estos grados, apenas se tocan aspectos formativos relativos a las terapias avanzadas.

En base a este análisis, a continuación se proponen una serie de materias sobre las que resultaría necesario incrementar los conocimientos de los profesionales para que, en el futuro próximo, puedan manejar de manera optimizada los tratamientos de terapia génica que están por llegar.

Por lo tanto, el grupo de trabajo de la Estrategia en Terapia Génica recomienda una especialización que pase por una mayor formación, tanto en la etapa de Grado como en la de postgrado y en la formación continuada, fundamentalmente en las siguientes materias:

- Genética molecular
- Genómica funcional
- Ingeniería genética
- Inmunoterapia
- Bioética Clínica
- Patología Molecular
- Virología
- Biotecnología sanitaria



- Terapias Avanzadas
- Nanomedicina
- Medicina regenerativa
- Bioinformática
- Transferencia de tecnología en biomedicina
- Aspectos regulatorios en biomedicina

Algunas de estas materias se cursan en algunos grados de Medicina de algunas facultades españolas. Otras, son más propias de grados de Bioquímica o Biotecnología. En todo caso, una especialización en terapia génica debería pasar por incrementar la formación en estas materias.

A su vez, sería de interés **fomentar el desarrollo de Trabajos de Fin de Grado y Trabajos de Fin de Máster sobre temas relacionados con la terapia génica**. Estos trabajos podrían ser incentivados por parte de la industria mediante acuerdos no condicionados con las universidades.

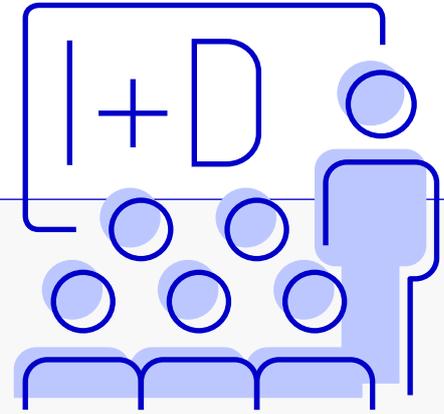
Sin duda, la adaptación de los planes de estudio de las diversas carreras para la inclusión de estas materias es una tarea compleja. En la actualidad, los grados de Bioquímica o Biotecnología son los que se encuentran más dirigidos a la investigación y desarrollo de estas nuevas terapias, sin embargo, en el futuro próximo será necesaria una adecuada planificación para poder incluir en otros ámbitos como el de la Medicina, la formación en estas áreas que ayudará a conseguir un manejo óptimo de las terapias avanzadas y una aproximación a las mismas con mayor confianza, lo que sin duda redundará en un incremento de los estudios clínicos y en un desarrollo más ambicioso de nuevos tratamientos desarrollados a partir de terapia génica.

# RECOMENDACIONES

## PARA AFRONTAR LAS NECESIDADES EN EL DESARROLLO DE LA TERAPIA GÉNICA EN EL SNS

### FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN EN TERAPIA GÉNICA

- Instar al Gobierno de España a **fomentar e incentivar la I+D+i**, tanto desde el ámbito público como privado. Para ello se recomienda:
  - **Incrementar el porcentaje del PIB destinado a investigación**, desarrollo e innovación al menos hasta alcanzar el objetivo fijado por la Estrategia Española en Ciencia, Tecnología e Investigación del 2,12% en el año 2027.
  - Dotar a los **centros de investigación biomédica** de mayor flexibilidad en la contratación de recursos de forma que la actividad y las plantillas de investigadores tengan la estabilidad necesaria y que la rigidez de los procedimientos administrativos no haga perder competitividad en el acceso a proyectos y subvenciones europeas.
  - Establecer un marco de **colaboración entre la iniciativa pública y la privada** que asegure la relación temprana entre ambos ámbitos en el desarrollo de nuevas terapias y a lo largo de todo el proceso de desarrollo de innovaciones.
  - **Incentivar la inversión en investigación desde el ámbito privado** mediante la puesta en marcha de incentivos económicos y fiscales.
- Acelerar la **creación de un Centro Nacional de Investigación en Terapias Avanzadas**.
- Promover la **financiación de proyectos de investigación básica en enfermedades muy minoritarias** que puedan dar lugar a terapias génicas eficaces para este colectivo.
- Favorecer el empleo de **nuevos modelos de investigación de terapias génicas** para enfermedades raras que permitan llevar a cabo investigaciones más ágiles, de forma que se pueda acelerar la llegada a la práctica clínica de tratamientos para enfermedades crónicas, complejas, mortales y con escasas opciones terapéuticas. Todo ello sin perder calidad en la evidencia para que no se incremente la incertidumbre respecto al efecto terapéutico de los nuevos tratamientos.
- Establecer foros y cauces de **relación entre investigadores básicos y clínicos** para compartir conocimiento y fomentar la productividad de los trabajos de investigación y su mejor adecuación a las necesidades terapéuticas de los pacientes; todo ello apoyado en la maximización de las oportunidades que ofrecen estructuras ya existentes como las Redes, CIBERS y ERNs.



### DISEÑO Y GESTIÓN DE LOS REGISTROS DE PACIENTES Y DATOS CLÍNICOS

- Abordar el reto del **diseño, mantenimiento y explotación de registros de pacientes como herramienta clave** en la implantación de la terapia génica. Para ello se recomienda:
  - Establecer acuerdos de colaboración entre servicios de salud, sociedades científicas, industria farmacéutica y asociaciones de pacientes; y definir modelos de gobernanza que permitan una adecuada gestión, explotación y acceso a los datos.
  - Construir registros de información clínica de ámbito europeo en base a estándares y protocolos consensuados para todos los países implicados para la recogida de datos en vida real (RWD) que contribuyan a generar evidencia en la vida real (RWE).
  - Desarrollar sistemas de registro de datos que puedan comunicarse con los sistemas de historia clínica, que no supongan una carga administrativa para el profesional sanitario y que estén diseñados para el objetivo para el que se conciben: investigación o gestión farmacéutica.
  - Promover la unificación de las bases de datos para que su alcance sea internacional y mejore la gestión del conocimiento.

### MEJORAR LA FORMACIÓN EN NUEVAS HABILIDADES Y CAPACIDADES

- Llevar a cabo una **revisión de los planes de estudio de los Grados** del ámbito de las Ciencias de la Salud por parte de un comité de expertos para adaptarlos a las necesidades de conocimientos en materia de biología molecular que van a precisar los profesionales sanitarios con la extensión del uso de las terapias génicas en la práctica clínica.
- Fomentar la **formación postgrado** en materia de terapia génica y el desarrollo de tesis doctorales, Trabajos de Fin de Grado y Trabajos de Fin de Máster en temas relacionados con estos nuevos tratamientos.
- Promover acciones de **formación continuada** para la actualización de conocimientos de los profesionales del sistema sanitario y así contribuir al desarrollo, uso y manejo de la terapia génica en la práctica clínica.
- Diseñar marcos de **colaboración público-privada para el desarrollo de estas acciones**, basados en la necesidad de generar conocimiento en este nuevo campo científico-clínico.





# 3. LOS RETOS A AFRONTAR PARA EL DESARROLLO Y ACCESO DE LA TERAPIA GÉNICA EN EL SNS

## 3.1 EL IMPACTO EN LA PLANIFICACIÓN Y ORGANIZACIÓN SANITARIA

La llegada efectiva de las terapias génicas a la práctica clínica supone, como se ha venido señalando, uno de los mayores avances científicos en el ámbito de las terapias farmacológicas de las últimas décadas. Las terapias génicas vienen a cambiar la historia natural de enfermedades crónicas graves e incluso mortales en el corto plazo y este hecho, junto con la necesidad de generar evidencia sobre su efecto terapéutico y su seguridad, hace necesario establecer unos protocolos asistenciales adecuados para el seguimiento de los procesos de selección de pacientes, de administración y post-administración de las terapias así como la designación de las estructuras oportunas que aseguren la equidad en el acceso y la coordinación de los procesos en el conjunto del SNS.

Esto supone un reto que va más allá de las cuestiones que habitualmente se afrontan en otro tipo de innovaciones terapéuticas, lo cual implica un proceso que debe estar bien fundamentado para aprovechar el gran potencial para mejorar la calidad y la equidad.

### 3.1.1 EL MODELO ORGANIZATIVO

En base a las características específicas de las terapias génicas, así como las necesidades que su llegada a la práctica clínica conlleva, se requiere el **diseño y despliegue de una Estrategia en Terapia Génica para el SNS liderada por el Gobierno de España pero de forma coordinada y consensuada con la participación de las Comunidades Autónomas**, que establezca un sistema de organización para su implantación de forma ordenada, eficaz y eficiente y que vele por la equidad en el acceso.

La definición de esta Estrategia de Terapia Génica en el SNS debería llevarse a cabo en el marco de un proceso que incorpore a un grupo de expertos multidisciplinar con capacidad para integrar en ella la visión científica, clínica, y de la gestión y planificación sanitaria y, a la vez, para identificar las necesidades tecnológicas, asistenciales y de investigación, entre otros, que facilite un despliegue exitoso de esta Estrategia.

Desde el punto de vista del grupo de trabajo que ha participado en la elaboración del presente documento, la Estrategia en Terapia Génica para el SNS debería contemplar los siguientes aspectos:

- Establecer las prioridades de actuación en base a las patologías y sus características: incurables, con o sin tratamiento alternativo, hereditarias, prevalencia, enfermedades raras...
- Integrar en una misma estrategia el proceso completo, desde la investigación básica a la investigación clínica, proceso asistencial, seguimiento, registro de información clínica, interpretación de la información y explotación de datos.
- Establecer las herramientas para la coordinación y divulgación de la información y el conocimiento; a nivel nacional e internacional, generado en el ámbito público y privado, académico e industrial.
- Disponer los instrumentos necesarios para la evaluación de costes, resultados e impactos.
- Establecer un nuevo marco de relación y colaboración entre la administración pública y la esfera privada basado en la transparencia y confianza mutuas.
- Prever una adecuada dotación financiera para sostener todo el proceso.

El SNS constituye una estructura descentralizada, en la que la prestación sanitaria compete a las Comunidades Autónomas y el Ministerio de Sanidad asume la coordinación y ejerce como garante de la equidad de las prestaciones en los diferentes territorios regionales. Esta configuración ha permitido mejorar de forma muy importante la accesibilidad de los ciudadanos al sistema sanitario, y ha fomentado la investigación clínica y científica a lo largo de todo el país. Sin embargo, conviene superar algunas barreras que, en el abordaje de temas estratégicos para el futuro, constituyen ineficiencias difíciles de vencer.

La situación actual y los desafíos de futuro aconsejan abordar medidas que superen la insuficiente dotación actual de recursos humanos cualificados en el Ministerio de Sanidad e incluso reorientar los esfuerzos presupuestarios para abordar los grandes retos que se presentan en el escenario de la biomedicina y de la asistencia sanitaria.

En opinión del grupo de trabajo, la puesta en marcha de una Estrategia de Terapia Génica en el SNS requerirá del liderazgo político por parte del Consejo Interterritorial del SNS coordinado por el Ministerio de Sanidad.

La crisis sanitaria desatada como consecuencia de la pandemia de COVID-19 ha confirmado la necesidad de contar con un liderazgo robusto en política sanitaria. Así se desprende de las conclusiones recogidas en el Dictamen de la Comisión para la Reconstrucción Económica y Social de España constituida en el Congreso de los Diputados, que suponen un buen punto de partida para establecer la hoja de ruta a seguir.<sup>32</sup>



En estas conclusiones se recoge la necesidad de reforzar el papel del Ministerio de Sanidad, junto con la propuesta para reformular las competencias del Consejo Interterritorial del SNS, para “dotarlo de capacidades adicionales como órgano colegiado (...), de modo que pueda impulsar eficazmente la cooperación y la coordinación de las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas”.

El impulso de la terapia génica en el SNS precisa, por lo tanto, de una **estructura de ordenación y planificación estratégica común**, que asegure la coordinación de actuaciones, la generación e intercambio de conocimiento y evidencia y la unidad de criterios y procesos. Para ello se hace necesario el **establecimiento de una red de centros de referencia en terapia génica que cuenten con un modelo de financiación específico** que les permita su desarrollo en todos los ámbitos, desde la investigación al tratamiento. Hasta que este modelo esté operativo se deben garantizar los fondos necesarios para asegurar el tratamiento de los pacientes de forma equitativa.

La terapia génica se puede considerar sin ninguna duda, como un procedimiento específico que, por su nivel tecnológico y de especialización, así como por la prevalencia de las patologías a las que a día de hoy se dirige, requiere la designación de centros, servicios o unidades de referencia para asegurar la calidad y la equidad de esta prestación con criterios de eficiencia.

Debe señalarse en este punto que, cuando se habla de terapias génicas, la casuística a la que se hace referencia es relevante, no sólo por los diferentes tipos de terapias génicas existentes, si no por las diferencias que existen entre las distintas patologías a las que se pueden dirigir estas terapias, con prevalencias, afectaciones o tratamientos disponibles, entre otras cosas, muy diferentes en cada caso.

A su vez, en las decisiones a adoptar acerca del modelo organizativo a seguir en la administración y seguimiento de las terapias génicas, habrá que tener en cuenta que el escenario ante el que nos encontramos es dinámico y cambiante en función de la evolución de las terapias génicas en el SNS.

En principio y bajo dichas premisas, se debería hacer una distinción entre patologías que revisten una mayor complejidad de las que no la tienen, bien por la experiencia necesaria para llevar a cabo un seguimiento óptimo del paciente, o por la complejidad de los tratamientos, como puede ser el caso de la terapia génica *ex vivo* y su implementación *in vitro*.

Para asegurar la equidad y el acceso a estas terapias por parte de todos los pacientes potencialmente candidatos en el conjunto del SNS, estos centros deberían formar parte de la red de centros, servicios y unidades de referencia (CSUR), puesto que, a día de hoy, no existe normativa que ampare la financiación de pacientes de otras Comunidades Autónomas por parte de centros que no estén acreditados como CSUR para el conjunto del SNS, lo que podría conducir a un rechazo de pacientes provenientes de otros territorios.

---

32. [http://www.congreso.es/docu/comisiones/reconstruccion/153\\_1\\_Dictamen.pdf](http://www.congreso.es/docu/comisiones/reconstruccion/153_1_Dictamen.pdf)

En este sentido, se requiere revisar los criterios de gestión del Fondo de Cohesión Sanitaria para incluir de forma adecuada las TG.

En todo caso, la acreditación como CSUR no implica necesariamente que el centro sea también acreditado como centro de tratamiento de terapia génica. Esta acreditación adicional debería realizarse atendiendo al conocimiento y experiencia del centro y de los distintos servicios implicados en el almacenamiento, manejo, administración y monitorización de terapias génicas.

En otros casos, en los que la administración del tratamiento no suponga un elevado grado de complejidad y los servicios clínicos tengan la capacitación necesaria y acreditada para llevar a cabo la administración del mismo, será necesario que exista además una completa coordinación entre el centro administrador del tratamiento y el CSUR designado en la patología, y se busque acercar el acceso de estas nuevas terapias a ciertos pacientes; puede dar lugar a que el centro que administra la terapia no sea el mismo centro de referencia que realice el seguimiento clínico del paciente.

El procedimiento para la acreditación como centros autorizados para realizar terapia génica será, en principio, similar al que se sigue en la acreditación de los CSUR, y se aplicará tanto a los centros que ya cuentan con una acreditación CSUR como al resto.

La designación de estos centros de referencia de tratamientos de terapia génica debería ser competencia del Consejo Interterritorial del SNS, teniendo en cuenta que el procedimiento terapéutico deberá estar previamente incluido en la cartera común de servicios del SNS. Este hecho se cumple cada vez que una nueva terapia génica es incluida en la prestación farmacéutica al decidir favorablemente sobre su financiación, y aprobar sus condiciones de precio y reembolso.

A partir de ese momento, preferentemente el Ministerio de Sanidad o en su defecto alguna Comunidad Autónoma, debe proponer al Pleno del Consejo Interterritorial que incorpore la terapia génica como una prestación susceptible de ofrecerse en el marco de la red de centros y unidades de referencia del sistema sanitario. Serán las Comunidades Autónomas las que propongan centros o unidades en sus respectivos territorios para que, en caso de cumplir con los requisitos necesarios, sean reconocidos como referencia para el conjunto del SNS.

De esta manera se puede conseguir superar el reto de la equidad, asegurando una selección de candidatos a ser tratados con terapia génica en base a **criterios clínicos, objetivos y explícitos**, aprobados por el Consejo Interterritorial para ser aplicados a todos los pacientes. Sin embargo, **actualmente el sistema de acreditación de los CSUR adolece de una ineficiencia que tendría que ser resuelta para que la designación de centros administradores de las terapias génicas sea todo lo ágil que se precisa: el tiempo que transcurre desde la solicitud hasta la acreditación efectiva.**

Las administraciones sanitarias deberán **establecer un sistema de acreditación rápido para designar estos centros de referencia en la administración de las terapias génicas** a medida que estas vayan llegando



a la práctica clínica, de forma que el acceso se produzca en condiciones de equidad y en los tiempos que estos tratamientos requieren.

En el proceso asistencial de las terapias génicas que a día de hoy y en el futuro inmediato se van a comercializar en el mercado europeo, y a diferencia de otras terapias avanzadas en las que el acto mismo de la administración al paciente revierte una elevada complejidad técnica, el **verdadero reto y donde se encuentran la mayoría de las incertidumbres que han de ser controladas y despejadas, es en el seguimiento post-tratamiento.**

Los centros o unidades que lleven a cabo este seguimiento clínico post-administración deben contar con conocimiento, experiencia, recursos suficientes y profesionales familiarizados con el manejo clínico de la enfermedad para evaluar la evolución del paciente, el efecto terapéutico conseguido con la terapia y los posibles efectos adversos que puedan derivarse de la misma. Se entiende por tanto, que en un principio, serán los CSUR ya existentes los que se encarguen de dicho seguimiento.

También parece lógico, como se ha dicho anteriormente, que si se designan inicialmente unos pocos centros en el conjunto del SNS para la administración de una terapia génica, tanto la administración del tratamiento como su seguimiento clínico se lleve a cabo en el mismo centro. Todo ello en coordinación con el centro de origen del paciente, como prescriptor y referenciador del paciente.

Es de esperar que, a medida que avance el conocimiento y el número de pacientes candidatos a tratamiento con terapias génicas, se amplíe el número de centros donde estos tratamientos puedan llevarse a cabo.

El empleo del modelo de CSUR en el acceso a la terapia génica permitirá:

- Dar cobertura a todo el territorio español en condiciones de equidad.
- Ofrecer una atención multidisciplinar en la administración y seguimiento clínico posterior.
- Evaluar los resultados en términos de eficacia y seguridad.
- Fomentar la investigación clínica y la investigación aplicada.
- Generar conocimiento y ofrecerlo a otros profesionales, actuando como consultores para las unidades clínicas que siguen de forma coordinada al paciente.

En la actualidad, son varias las patologías para las que se están desarrollando, en algunos casos ya comercializando, terapias génicas. En la mayor parte de los casos su objetivo terapéutico son enfermedades raras de origen genético muy distintas entre sí, tanto en sus manifestaciones, evolución, como abordaje terapéutico. Esta disparidad implica que **los criterios para la designación de centros de referencia para la administración de estas nuevas terapias deberían definirse de manera específica por patología y por parte de un Comité de Expertos en su manejo clínico de composición multidisciplinar.**

## FINANCIACIÓN DE LOS CENTROS Y UNIDADES DE REFERENCIA

Junto con la necesidad de buscar métodos que agilicen los tiempos para la acreditación de centros que administren terapia génica, hay una cuestión importante que debe ser abordada en este punto: la financiación de los mismos.

En base a lo establecido en la Ley 21/2001, de 27 de diciembre, el Fondo de Cohesión Sanitaria financia la asistencia sanitaria derivada entre comunidades autónomas, a un CSUR del Sistema Nacional de Salud. Esa financiación sólo se aplica para los casos de las patologías, técnicas o procedimientos para los que el centro que recibe al paciente esté acreditado como de referencia.

Sin embargo, y en opinión del grupo de trabajo, **debe profundizarse en el sistema de financiación de los centros que resulten designados de referencia para la administración de las terapias génicas**. Hay que tener en cuenta que en el caso de estas terapias, como en el caso de otras terapias avanzadas, el coste más importante no se deriva de la asistencia sanitaria prestada al paciente, sino del tratamiento en sí mismo. En el caso de los tratamientos con terapias CAR-T (tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel) se ha resuelto que el centro de origen sea quien asuma el coste del medicamento.

Contar con trámites de aprobación largos, y fondos infradotados para sufragar los costes derivados de la atención al paciente podría generar, especialmente en la etapa inicial, retrasos en la administración de terapias cuyo éxito, en muchos casos, va a estar ligado a la administración temprana del tratamiento.

En este sentido, aunque la opción preferida podría ser contar con un fondo específico suficientemente dotado, que pueda ser canalizado a través del Fondo de Cohesión Sanitaria, los expertos son conscientes de la dificultad y el riesgo que implica establecer fondos de financiación con carácter finalista.

Por ello, se ha señalado como elemento fundamental llevar a cabo un análisis del sistema de financiación de los CSUR para los casos específicos de las terapias génicas y, en general, de las terapias avanzadas, para asegurar la celeridad y la equidad en el acceso a estos tratamientos.

En la actualidad, hay expectativas de que se definan fondos específicos para la potenciación de los CSUR tal y como se recoge del dictamen de conclusiones de la Comisión para la Reconstrucción Económica y Social. En una de sus conclusiones se apuesta por *"dotar al Fondo de Cohesión Sanitaria con recursos específicos y significativos para financiar la red de CSUR"*.

### 3.1.2 EL PROCESO ASISTENCIAL

Antes de abordar el proceso asistencial para la administración de las terapias génicas, debe hacerse mención al impacto que su desarrollo va a tener en los **programas de cribado neonatal**.



El cribado neonatal de enfermedades congénitas tiene como objetivo la identificación precoz de determinados trastornos para mejorar su pronóstico, reducir la morbimortalidad, así como las posibles discapacidades asociadas.

Las terapias génicas deberían venir de la mano de nuevos programas de cribado neonatal, especialmente en aquellos casos en los que la administración temprana de la terapia condiciona los resultados que pueden obtenerse con la terapia.

En España, existe una gran variabilidad respecto al número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal de las diferentes comunidades autónomas, variando entre las siete incluidas en la cartera básica del SNS, a paneles de más de 25 patologías en algunas Comunidades Autónomas.<sup>33</sup>

Actualmente, las enfermedades que forman parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común de servicios asistenciales del SNS y que se ofertan a todos los recién nacidos en España son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acilcoenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxiacilcoenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme.

Es de esperar que, de la mano de los avances en genética y genómica, los programas de cribado del recién nacido continuarán expandiéndose para aquellos trastornos en los que una intervención temprana pueda modificar significativamente el curso de la enfermedad.<sup>34</sup>

Los expertos, independientemente de su ámbito de especialización, coinciden en que los procesos y protocolos fármaco-clínicos de ámbito general deben partir del propio Ministerio de Sanidad y ser aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS, para garantizar la equidad en el acceso a los pacientes. En una segunda etapa las Comunidades Autónomas ajustarán los protocolos a las especificidades de cada paciente y cada centro.

El proceso asistencial integral ligado a la administración de estas terapias, desde la selección de los pacientes candidatos, la administración del tratamiento, el seguimiento clínico post-administración y la evaluación de resultados, requiere, por lo tanto, una **planificación y protocolización que asegure la equidad, seguridad y eficiencia en el conjunto del SNS.**

A finales del año 2018, el Consejo Interterritorial del SNS aprobó el Plan para el abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR-T. En este documento se define el proceso asistencial a seguir para la utilización de los medicamentos CAR en España. Este plan, así como la experiencia acumulada en estos años en el empleo de los medicamentos CAR-T, constituyen un buen punto de partida para el aprendizaje sobre el abordaje del proceso asistencial de las terapias génicas. Sin embargo, **las especificidades de la terapia génica y de las enfermedades a las que hoy en día se dirige, obligan a una reformulación y adaptación integral** del proceso definido previamente para el caso específico de los fármacos CAR-T.

**33.** Castiñeras D, Couce M, Marín J, González-Lamuño D, Rocha H. Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2019;91(2):128e.1-128e.14. DOI: 10.1016/j.anpede.2019.05.005.

**34.** González-Lamuño Leguina D, Bóveda Fontán M.D, Bueno Delgado M, Gort Mas L, Unceta Suárez M, Morales Conejo M. El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. *Perspectiva desde la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)*. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; Vol. 95: 26 de enero e1-17.

En los medicamentos CAR-T, el momento de mayor complejidad técnica en el proceso asistencial lo constituye la propia administración del tratamiento, incluyendo la preparación previa del paciente, la infusión y el seguimiento inmediato tras la misma; aspectos todos ellos que no tiene porqué replicarse en el caso de las terapias génicas.

Medir o evaluar el resultado terapéutico o la eficacia de un tratamiento, puede llevarse a cabo en algunas enfermedades de una manera más sencilla que en otras, en función de los criterios de resultado que se hayan fijado, cómo se obtienen estos resultados y si los indicadores son medibles y objetivos o si cabe algún tipo de subjetividad en su evaluación.

En algunos casos de enfermedades a las que actualmente se dirigen **las terapias génicas que se encuentran en las últimas fases de investigación clínica o se han incorporado de forma reciente a la práctica médica, la evaluación clínica, en ocasiones requiere entrenamiento y experiencia previos en el manejo de la patología para poder detectar y medir mejorías en el paciente, a veces muy sutiles.**

En base a la experiencia acumulada en los ensayos clínicos, los retos en torno a las terapias génicas y donde se está generando mayor incertidumbre es en los efectos de la terapia en el largo plazo; posibles complicaciones en cuanto a seguridad de los tratamientos, toxicidades, valoración en la variabilidad de respuesta terapéutica, el tiempo durante el que se mantiene el efecto terapéutico..., por ello **la fase de farmacovigilancia es muy relevante y esta responsabilidad ha de recaer en equipos y centros con mucha experiencia.**

A pesar de la relevancia que sin duda tiene la fase de seguimiento, no debe infravalorarse la fase de administración del tratamiento. Por ello, y como también se ha señalado anteriormente, los centros acreditados para la administración han de contar con experiencia en el manejo de productos de terapia génica, así como disponer de un equipo multidisciplinar con capacidad de atender las complicaciones que puedan presentarse en la administración de la misma.

Será necesario contar con profesionales cualificados para el manejo de los vectores que puedan ser más complejos en su uso.

### **VALORACIÓN DE CANDIDATOS A TERAPIA GÉNICA**

Como ya se ha subrayado en otros puntos, las distintas tipologías de terapia génica así como las diferentes características de las enfermedades a las que se dirigen estos tratamientos, obliga a que el proceso para la selección de pacientes candidatos a recibir la terapia también deberá adaptarse a esa amplia casuística y a las circunstancias concretas de cada caso.

Mientras que en el proceso asistencial diseñado para el acceso a otras terapias avanzadas como los medicamentos CAR-T se define la constitución de un comité para la evaluación y autorización de las solicitudes de tratamiento, en el caso de las terapias génicas la intervención o no de un comité de expertos que lleve a cabo este análisis caso por caso, dependerá especialmente, de la patología y criterios de indicación del tratamiento.



Cuando la decisión, sobre si un paciente puede ser candidato a un tratamiento de terapia génica, dependa de criterios estrictamente objetivos que no requieran mayor valoración que la presencia de una determinación genética concreta, en opinión del grupo de trabajo, puede ser prescindible la existencia de un comité de ámbito nacional que evalúe de forma centralizada las solicitudes. En estos casos se consideraría suficiente la evaluación por parte de la comisión de ámbito hospitalario o de ámbito autonómico para la autorización de terapias génicas que cada Comunidad Autónoma establezca. En todo caso, sería deseable que estos criterios fueran claros y conocidos.

En otro tipo de patologías donde la decisión, acerca de si un paciente es candidato o no a recibir la terapia génica, depende de apreciaciones clínicas, de parámetros más allá de indicadores analíticos objetivos, sí que se aconseja la constitución de un **comité nacional de expertos** que valore las solicitudes.

En cualquier caso, tanto en los casos que requieran de la evaluación por parte de un comité nacional de expertos como en aquellos que no lo precisen, en la selección de pacientes candidatos a terapia génica deberían tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Las características propias de cada patología así como la existencia o no de terapia alternativa. En la actualidad hay patologías en las que se están ensayando terapias génicas donde existen alternativas terapéuticas que han demostrado su seguridad y eficacia. En estos casos debe evaluarse qué puede ofrecer al paciente la terapia génica frente a las otras opciones terapéuticas.
- Los criterios para la selección de candidatos deberían ser fijados por un equipo de expertos multidisciplinar de forma centralizada para el conjunto del SNS. Deben ser criterios conocidos y, cuando sea posible, objetivables.
- El período transcurrido entre la solicitud del tratamiento y la resolución de autorización del mismo será lo más breve posible, con independencia del equipo encargado de la evaluación de la candidatura. Aun así, para enfermedades en las que la administración precoz condiciona el resultado terapéutico, se deberán establecer procesos de urgencia.
- Los protocolos de selección de pacientes serán revisados como mínimo de forma anual, ya que aún es necesario implementar mucho aprendizaje que se va a ir adquiriendo con la aplicación de los tratamientos y la experiencia en vida real.

Asimismo, para el **seguimiento post-administración**, tendrán que definirse también protocolos asistenciales para cada patología. Los ensayos clínicos en marcha aportarán datos y evidencia suficiente para poder establecer por parte de los expertos, unos protocolos de uso común en todo el SNS. En ellos deberá concretarse para cada patología:

- Tratamiento de soporte al paciente, a recibir inmediatamente antes o después de la infusión de la terapia.

- Reacciones adversas a vigilar en la fase inmediatamente posterior a la administración.
- Pautas para la monitorización diaria del paciente en los primeros momentos, así como en el medio plazo, tras la administración.
- Pruebas a realizar en el seguimiento y control del paciente.
- Datos a registrar para la farmacovigilancia así como para la evaluación del efecto terapéutico del medicamento.
- Documentos específicos para la información al paciente y/o padres/tutores y consentimientos informados homogéneos y consensuados, de forma que puedan ser usados en los centros. De esta forma todos los pacientes candidatos a tratamiento recibirán la misma información sobre la terapia, el procedimiento de administración, cuáles pueden ser los efectos secundarios y como se hará el seguimiento. La firma de estos consentimientos supondrá un compromiso por parte del paciente y del centro, muy necesarios en el caso de una terapia que solo se administra una vez.

A pesar de que el peso del seguimiento lo realice el centro de referencia en la patología tratada, hay que tener en cuenta que en el uso de los tratamientos de terapia génica intervienen distintos profesionales, de distintas disciplinas y que pueden intervenir distintos centros. Por ello resulta fundamental asumir que la responsabilidad sobre el paciente y el tratamiento que reciba debe ser compartida por todos los actores que participan directamente en la asistencia clínica y terapéutica del mismo. Un modelo de ejemplo válido podría ser el de los trasplantes de órganos infantiles. Sólo existen en España 10 centros con programas de trasplante infantil y cuando un paciente es derivado para un trasplante, el médico que lo indica no pierde la referencia y comparte la responsabilidad como centro que deriva. Se integran los dos centros en el seguimiento, de forma que el centro de mayor proximidad para el paciente mantiene los seguimientos periódicos, convirtiéndose en un centro satélite del centro de referencia.

La experiencia clínica que se vaya generando dará la posibilidad de ir adaptando los procesos de seguimiento a cada caso y a cada patología concreta. En todo caso, esta monitorización será más estricta en la fase inmediatamente posterior a la administración, para monitorizar la eficacia, la seguridad del tratamiento y la evolución del tratamiento.

En opinión de los clínicos que han participado en este trabajo, el seguimiento de un paciente sometido a terapia génica podría ser el equivalente al de un ensayo clínico de fase II o fase III, y eso implica una dedicación y conocimiento específicos. Es por ello, por lo que **se recomienda la vinculación de este seguimiento a los CSUR, que ya cuentan con la experiencia, el tiempo, la dedicación y los recursos para ello.**



## UN CASO CONCRETO

# LA HEMOFILIA

La hemofilia es una patología congénita crónica, causada por el déficit de factor de coagulación, que en la actualidad cuenta con tratamientos establecidos, eficaces y seguros y en la que además existen diferentes opciones terapéuticas para los pacientes.

Por este motivo, establecer los criterios para la autorización de tratamientos de terapia génica en pacientes con hemofilia puede suponer una mayor complejidad que en otras patologías en las que no existe posible alternativa terapéutica. Por ello, debe desarrollarse extensamente el conocimiento en cuanto a cuál es el beneficio o valor terapéutico añadido que la terapia génica puede ofrecer al paciente frente a otros fármacos.

En los ensayos clínicos en marcha, algunos de los criterios para la inclusión de los pacientes que a priori marcarán los criterios de selección, son:

- Los pacientes deben ser adultos.
- No pueden existir anticuerpos neutralizantes contra la cápsida del vector viral que se usará en la terapia.
- El paciente no debe presentar lesiones hepáticas.

- Los pacientes deben manifestar un alto grado de compromiso con la decisión terapéutica, ya que esta obliga a la realización frecuente de determinaciones analíticas de seguimiento, no tomar alcohol u otros hepatotóxicos, etc.

Por el momento, todavía no existe una unificación de criterios respecto al candidato ideal a la terapia génica en hemofilia y aún debe analizarse en profundidad. Frente a lo que sucede con otras patologías, en esta definición se deben combinar criterios de medición objetiva junto a otras variables más subjetivas y complejas de medir.

En este sentido, quedan incertidumbres por resolver para poder conocer en qué pacientes el beneficio de la terapia génica puede ser mayor así como dudas respecto al efecto a largo plazo, que hacen aún más importante estos criterios de selección.

Sin embargo, el seguimiento del efecto terapéutico en hemofilia es sencillo de monitorizar, puesto que existen múltiples variables que indican su impacto: la medición de niveles de factor de coagulación en sangre, la reducción del consumo de factor de coagulación o la reducción de sangrados son aspectos que pueden medirse de una manera sencilla y objetiva.

## UN CASO CONCRETO

# LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

En el ámbito de las enfermedades neuromusculares existe un factor diferencial que condiciona el proceso de selección de candidatos y los plazos para la autorización de las terapias: el tiempo.

La situación clínica que presente el paciente en el momento en el que reciba la terapia génica condicionará el éxito en los resultados terapéuticos. En algunos casos, la influencia del tiempo en el mayor o menor éxito de la terapia se puede llegar a medir por semanas o días, siendo más probable alcanzar los mejores resultados esperados cuando la administración se produce antes incluso de que la enfermedad empiece a mostrarse de forma sintomática.

La situación en las enfermedades neuromusculares (Atrofia Muscular Espinal, Distrofia Muscular de Duchenne...) también es diferente entre ellas. En algunos casos, se puede hablar de diferentes opciones terapéuticas, mientras que en otros, tan sólo existen terapias de soporte para paliar los síntomas de la patología.

En todo caso, existe un criterio común en todos los casos y que será determinante en la selección del candidato a beneficiarse de la terapia génica: que el paciente se

encuentre en una fase evolutiva temprana de su enfermedad, antes de llegar a la involución y pérdida de capacidades.

Sin embargo, es en estas patologías donde la experiencia en el manejo de estos pacientes será fundamental para poder llevar un adecuado seguimiento, más complejo y basado en criterios clínicos más que en analíticos, y una correcta evaluación post administración.



## UN CASO CONCRETO

# LAS ENFERMEDADES CONGÉNITAS METABÓLICAS

En el camino intermedio a lo descrito anteriormente, podrían encontrarse las enfermedades metabólicas de origen congénito. En este grupo se engloba un amplio abanico de patologías con criterios y manifestaciones muy diferentes entre sí. En algunas enfermedades como la fenilcetonuria, existen alternativas terapéuticas disponibles que han demostrado eficacia y seguridad y donde habrá que sustentar de forma robusta los beneficios para el paciente de la terapia génica frente a estas.

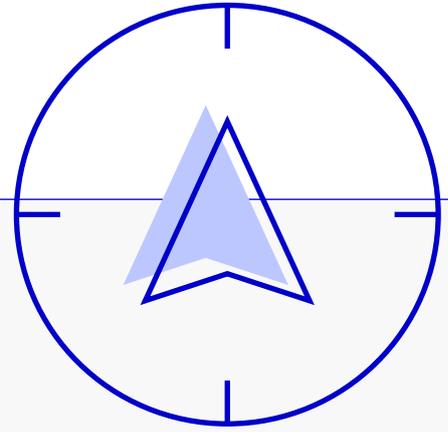
En otras patologías como algunas enfermedades lisosomales, en las que existe un potencial daño neurológico, la terapia génica puede ser una excelente opción terapéutica, pero tendrá que considerarse en estadios muy precoces para evitar el daño neurológico irreversible. En pacientes con mutaciones genéticas potencialmente patogénicas por fenotipo clínico variable, la opción terapéutica debe ser precoz para evitar los daños que se pueden ocasionar en la médula ósea. El tiempo ya es un factor determinante en otros tratamientos como la enzimoterapia de sustitución y ocurrirá también con la terapia génica.

A priori, en este grupo de enfermedades los candidatos óptimos serán aquellos muy

jóvenes que aún no presentan daños. Los criterios a emplear pueden ser similares a los empleados para la realización de trasplante de órganos; en el momento en el que se concluya que la terapia convencional no garantiza el desarrollo neurológico, el paciente puede convertirse en candidato para la terapia génica.

# RECOMENDACIONES

- La terapia génica precisa del **diseño y despliegue de una Estrategia en Terapia Génica para el SNS** liderada por el Gobierno de España con la participación, consenso y coordinación de las Comunidades Autónomas.
- Para el acceso de la terapia génica en **condiciones de equidad para el conjunto del SNS debe establecerse una red de centros de referencia** en terapia génica dotada con un modelo de financiación adecuado que asegure el acceso a estos tratamientos en condiciones de equidad.
- Establecer un **sistema de acreditación de centros de referencia de terapia génica ágil**, que se base en unos criterios consensuados y aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS, que tengan en cuenta las especificidades de cada patología.
- **Profundizar en el actual modelo de financiación de los CSUR** para alcanzar un modelo que favorezca la equidad y no ponga trabas administrativas al acceso a nuevas terapias.
- Instar a las administraciones sanitarias a **completar el proceso de digitalización del SNS como una prioridad irrenunciable en el acceso a las terapias avanzadas**. Contar con sistemas de información robustos es clave para poder contar con registros de pacientes e información clínica útiles, llevar a cabo un seguimiento adecuado de los pacientes o hacer una evaluación continua de la eficacia y seguridad de las terapias. Es necesario caminar hacia sistemas de información integrables, que puedan intercambiar información entre ellos y que este intercambio permita la explotación y análisis de los datos.
- Los **procesos y protocolos fármaco-clínicos** para el acceso a las terapias génicas deben responder a unos criterios fijados a nivel nacional y han de partir del Ministerio de Sanidad para garantizar la equidad a lo largo del SNS.
- Los centros acreditados para la administración de terapias génicas tendrán una **relación y vinculación directa con los centros o unidades de referencia** de las patologías concretas de las que se trate; dada la importancia del seguimiento clínico del paciente tras la administración del tratamiento, del entrenamiento necesario para llevar a cabo este seguimiento, de la farmacovigilancia y de la generación de evidencia en vida real sobre la eficacia y seguridad de las terapias génicas.



- El **seguimiento post-administración** será liderado por el centro de referencia, aunque en responsabilidad compartida con el centro de origen del paciente cuando estos no coincidan.
- Para poder llevar a cabo un seguimiento clínico ajustado a las necesidades del paciente, registrar la información clínica relevante para generar evidencia y facilitar la evaluación continuada de los fármacos, es necesario **dotar de recursos (humanos, técnicos y financieros) específicos y suficientes a los centros de referencia**. Asimismo, es recomendable que los centros cuenten con un adecuado desarrollo tecnológico en biología celular, biología molecular y genómica.

## 3.2 EL IMPACTO EN LA SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA SANITARIO

Al inicio de este documento, entre las principales necesidades y retos que plantea la terapia génica, se señaló la importancia de conseguir conjugar accesibilidad con sostenibilidad financiera del sistema sanitario.

En este sentido, es innegable que las terapias avanzadas en general, y las génicas en particular, tienen, en general, un alto impacto presupuestario que tendrá que ser gestionado.

Se necesita una **gestión innovadora que acompañe al acceso de las terapias innovadoras.**

En el caso particular de la terapia génica, como se ha mencionado anteriormente, existen aún importantes incertidumbres en torno a su efecto terapéutico y seguridad para el paciente, que irán desapareciendo o se irán reduciendo paulatinamente conforme los ensayos clínicos arrojen mayor evidencia científica y cuando se cuente además con datos de la vida real.

Sin embargo, lo cierto es que, en la introducción de nuevas terapias, cuanto menor es la evidencia y mayor es la incertidumbre, el impacto presupuestario y el precio unitario, el tiempo que transcurre entre la fase de investigación y la práctica clínica se incrementa, ya que se dilatan los procesos, no sólo de aprobación, si no de incorporación a la cartera de servicios con las condiciones de precio y reembolso acordadas.

En términos de gestión económica y presupuestaria, agilizar la accesibilidad de los pacientes a estas nuevas terapias, que constituyen en muchas ocasiones su única opción terapéutica, dependerá en gran medida de:

- La relación coste-efectividad o coste-utilidad de los tratamientos, en este caso medida en términos de ratio coste-utilidad incremental o euros por AVAC (año de vida ganado ajustado por calidad).
- La implementación dinámica de acuerdos de riesgo compartido basados en resultados en salud.
- La puesta en marcha de formas de financiación distintas de las clásicas fórmulas de precio fijo que, de forma combinada con los acuerdos basados en resultados, permitan diferir el coste del tratamiento a lo largo del período de obtención de los beneficios (resultados en salud) y compartir riesgos, como pueden ser una menor eficacia de la prevista, la aparición de competidores con precios más bajos o incluso la muerte del paciente.

En este contexto, el grupo de expertos ha trabajado, de forma multidisciplinar en las propuestas para la evaluación, la adquisición y financiación de las terapias génicas que se recoge a continuación.



### 3.2.1. PROPUESTA PARA UN MODELO DE EVALUACIÓN DE LAS TERAPIAS GÉNICAS

Los estudios de coste-efectividad han de ser uno de los criterios empleados en la evaluación de las terapias génicas igual que deben emplearse para otros tipos de tratamientos. Estos estudios deben desarrollar y aplicar casos de referencia y listas de verificación que tengan en cuenta los desafíos metodológicos y especificidades que se dan en el caso de las terapias génicas.<sup>35</sup>

En el momento de elaboración de este documento, el Ministerio de Sanidad está trabajando en la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico, desarrollando un nuevo procedimiento que prevé incorporar la evaluación económica<sup>36,37</sup>. En este nuevo contexto, encuentran perfecto encaje las propuestas llevadas a cabo por parte del grupo de trabajo.

Desde el punto de vista de la evaluación, las terapias génicas presentan actualmente dos retos principales a los que hacer frente con nuevas herramientas:

- La dificultad para generar evidencia científica.
- La dificultad para medir el valor que aportan.

Para afrontar estos retos el grupo de expertos considera necesario apostar por el establecimiento de un **sistema de evaluación** que integre la evaluación clínica y terapéutica con la evaluación económica (análisis coste-utilidad), ajustada a las características específicas que presenta la terapia génica frente a otras terapias, que puede ser completada con el análisis de decisión multicriterio (multiple-criteria decision analysis – MCDA). El análisis de decisión multicriterio en las evaluaciones sanitarias pretenden considerar de forma objetiva, sistemática y ponderada, múltiples criterios para la toma de decisiones.

En las últimas décadas se han desarrollado varios enfoques, siendo los análisis de coste-efectividad o coste-utilidad los más comúnmente utilizados por las agencias de evaluación sanitaria (HTA). Sin embargo, este tipo de enfoque se centra en un solo criterio (el criterio de eficiencia), dejando de lado otros criterios de importante relevancia a la hora de reflejar todo el valor que aporta la intervención terapéutica evaluada<sup>38,39</sup>.

Considerando que la toma de decisiones se basa en la multiplicidad de criterios, con muchos y diversos agentes implicados que a su vez presentan preferencias distintas, el MCDA es una herramienta que podría complementar a la evaluación económica al permitir considerar todos estos criterios en la toma de decisiones, aportando además transparencia y consistencia al proceso<sup>40</sup>.

Los elementos de valor a considerar en las terapias génicas pueden incluir muchas más dimensiones que las definidas para una evaluación estrictamente económica, limitada a la perspectiva sanitaria. En este sentido, la toma de decisiones debe ser un proceso deliberativo, pero a la vez protocolizado y transparente.

**35.** Drummond M, Neumann P, Sullivan S, Fricke F, Tunis S, Dabbous O et al. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value in Health*. 2019;22(6):661-668. DOI: 10.1016/j.jval.2019.03.012.

**36.** [https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/CAPF\\_Lineas\\_Estrategicas\\_V16\\_20200618\\_FIN.pdf](https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/CAPF_Lineas_Estrategicas_V16_20200618_FIN.pdf)

**37.** <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/home.htm>

**38.** Baltussen R, Niessen L. Priority Setting of Health Interventions: The Need for Multi-Criteria Decision Analysis. *SSRN Electronic Journal*. 2006. DOI: 10.2139/ssrn.943814

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

**40.** Puig-Junoy, J., El análisis de decisión multi - criterio: ¿Qué es y para qué sirve?. En: Zozaya N, Oliva Moreno J, Hidalgo Vega Á. El análisis de decisión multi-criterio en el ámbito sanitario. Madrid. Fundación Weber; 2018; 49-68.

A partir del análisis de los trabajos publicados hasta la fecha, así como de la puesta en común y debate en el seno del panel de expertos, se ha alcanzado un consenso sobre los **criterios mínimos que deberían tenerse en cuenta en la definición del modelo de evaluación para las terapias génicas en el SNS.**

- **LA PERSPECTIVA DEL MODELO DE EVALUACIÓN:**

Tradicionalmente, en los modelos de evaluación, los beneficios se evalúan desde el punto de vista del paciente que recibe el tratamiento, y los costes desde la perspectiva del pagador o financiador, es decir, la del sistema sanitario y el impacto presupuestario que la financiación de determinados fármacos supone para el sistema.

Un cambio importante en la literatura ha sido el informe del *Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine*<sup>41</sup> en Estados Unidos que ha recomendado el empleo de dos casos de referencia: uno con la perspectiva del sistema sanitario y otro con la perspectiva social, al igual que se reconoce en diversas guías de evaluación económica adoptadas en diversos países.

En la evaluación de las terapias génicas sería recomendable **tener en cuenta la perspectiva social en el caso base o caso de referencia.**

La pregunta que surge es ¿qué valor social se le atribuye a la potencial curación de una patología crónica o mortal?

La elección de la perspectiva del modelo de evaluación no solo determinará los beneficios a evaluar, sino también **los costes a tener en cuenta** en esta evaluación, e ir más allá de costes relacionados con la atención sanitaria: costes sanitarios futuros, costes evitados, impacto en la productividad, gastos generados por cuidados formales y/o informales, etc.

A pesar de la dificultad que sin duda entraña la introducción de la perspectiva social en la evaluación de fármacos, el grupo de trabajo considera que se debe profundizar en cómo darle un espacio en el caso de las terapias génicas.

- **VALORACIÓN DE LAS DIMENSIONES DE RESULTADO MÁS ALLÁ DE LOS AVAC**

Los AVAC (Años de Vida Ajustado por Calidad) o QALY (en inglés) es una **unidad de medida utilizada en las evaluaciones de coste-utilidad**, que expresa el número de años de vida ajustados por calidad adicionales que vive una persona como resultado de un tratamiento en comparación a otra alternativa de tratamiento o tratamiento estándar. Este número de años "extra" se ajusta en función de la calidad de vida de la persona (utilidad) teniendo en cuenta diversos factores relevantes para los pacientes, como los problemas de movilidad, el dolor o el estado emocional.

La utilización de los AVAC, como medida de beneficio en un análisis de coste-utilidad, puede ir aparejada o no a la utilización en la toma de decisiones de **umbrales de ratios de coste efectividad incremental**,



explícitos o no, que marcan lo que el pagador está dispuesto a pagar por AVAC.

En este punto cabe señalar que, considerando los umbrales de disponibilidad a pagar convencionales, el modelo de evaluación económica tradicional no resulta coste-efectivo para los fármacos utilizados en enfermedades raras, aún cuando no se trate de terapias génicas.

De este modo, el uso mecánico de evaluaciones basadas exclusivamente en un umbral fijo de coste por AVAC, implica que pueden existir fármacos que superen el umbral de disponibilidad a pagar, quedando excluidos de la financiación si se atiende exclusivamente a este criterio; pero que, sin embargo, los decisores pueden considerar que aportan valor más allá de un análisis basado exclusivamente en coste por AVAC.

Por este motivo, y de forma muy evidente en terapias génicas, los decisores pueden considerar necesario tener en cuenta otras dimensiones del valor de las terapias, más allá de los efectos medidos a través de los AVAC, igualmente mediante procesos deliberativos estructurados en los que la información sobre el ratio coste-efectividad incremental pueda ponderarse junto con esas otras dimensiones mediante escalas de valor o mediante un análisis de decisión multicriterio como se ha señalado ya al inicio de este apartado.

En una publicación reciente, Drummond et al. hacen una propuesta específica de lista de verificación para la evaluación económica de terapias génicas.<sup>42</sup>

En esta propuesta se tienen en cuenta criterios como la **gravedad de la enfermedad, el impacto sobre los cuidados formales e informales o el impacto en la salud de los cuidadores**.

Como recomendación, el grupo de expertos considera que, por ejemplo, en el marco del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS, podría constituirse un grupo específico que pondere las dimensiones señaladas y defina qué aspectos deben tenerse en cuenta de manera específica en la evaluación del valor de las terapias génicas. De esta forma se podría alcanzar una lista de verificación de criterios que contribuyeran a integrar la evaluación terapéutica, económica y otras dimensiones de más valor relacionadas con la perspectiva social.

#### • EL HORIZONTE TEMPORAL Y LA TASA DE DESCUENTO

Otro de los aspectos clave de la metodología elegida para la definición de un modelo de evaluación para las terapias génicas es el horizonte temporal. El horizonte temporal debe ser lo suficientemente largo como para poder analizar todos los impactos producidos por el tratamiento. Estos horizontes temporales deberán ajustarse para cada terapia y patología, de forma que sea posible evaluar el impacto del tratamiento en los distintos aspectos a analizar.

Asimismo, la **tasa de descuento** tendrá un importante efecto en el valor que se da en el presente a unos resultados terapéuticos que se obtendrán

41. Carias C, Chesson H, Grosse S, Li R, Meltzer M, Miller G et al. Recommendations of the Second Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine: A Reference, Not a Rule Book. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018;54(4):600-602. DOI:10.1016/j.amepre.2017.11.013.

42. El párrafo cuarto del art. 29.4. LCSP establece que "asimismo podrá establecerse en los contratos de servicios relativos a los servicios a las personas un plazo de duración mayor cuando ello fuera necesario para la continuidad de aquellos tratamientos a los usuarios en los que el cambio del prestador pudiera repercutir negativamente".

Item	Yes	No	Notes
<b>Clinical effectiveness</b>			
Surrogate endpoint used	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Validation given?
Rare disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prevalence _____
Serious condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Single-arm trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Matched historical cohort used?
Pediatric population	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Age range _____
Reporting of adverse consequences and risk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Size of clinical trial	number of patients		
Length of clinical trial	duration in month		
Extrapolation to long-term outcomes	duration in month		
	Yes	No	Quantification
<b>Elements of value</b>			
Severe disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Value to caregivers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Insurance value	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Scientific spillovers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lack of alternatives	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Substantial improvement in life expectancy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Yes	No	Notes
<b>Other considerations</b>			
Discounting			
Different discount rates explored	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Uncertainty			
Alternative payment models explored	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figura 6. **Lista de verificación para la evaluación específica de las terapias génicas propuesta por Drummond et al.**

en el futuro, a lo largo de la vida del paciente, y a los ahorros que generará el haber administrado un tratamiento de terapia génica al paciente. Aquí se impone la necesidad de un análisis de sensibilidad diseñado de forma apropiada para el caso de las terapias génicas.

Todo lo señalado deriva en el **protagonismo y relevancia que tiene la monitorización de los resultados basados en datos de vida real, para poder obtener información sobre las variables de resultado y establecer una evaluación continua que reduzca la incertidumbre sobre resultados en salud.**

La incertidumbre actual acerca del efecto terapéutico de muchas terapias génicas en fase de investigación se encuentra ligada a multitud de factores; desde la variabilidad en la respuesta terapéutica entre pacientes, el mantenimiento del efecto terapéutico en el tiempo o la evolución de los pacientes a lo largo de los años, la dificultad para realizar ensayos clínicos aleatorizados que conlleva una menor calidad de la evidencia, los potenciales problemas de seguridad a corto y a largo plazo, etc. Por este motivo, disponer de instrumentos que permitan una monitorización de resultados y una reevaluación de las terapias en base a estos resultados es una parte imprescindible en el modelo de evaluación dinámica de la terapias génicas.



### 3.2.2 NUEVOS MODELOS PARA LA ADQUISICIÓN Y FINANCIACIÓN DE LAS TERAPIAS GÉNICAS

La irrupción de las terapias avanzadas ha generado un cambio en el paradigma del proceso de compra pública respecto a la adquisición de los medicamentos tradicionales. Estas nuevas terapias se caracterizan por su alto valor terapéutico, su mayor complejidad y por implicar una integración de prestaciones. Se trata de medicamentos que desbordan el esquema tradicional del producto farmacéutico, en los que el valor terapéutico se obtiene con una terapia integrada, de naturaleza personalizada y que comprende un conjunto de servicios prestados por diferentes sujetos intervinientes.

En el trabajo y análisis llevado a cabo por los expertos se han identificado cinco características propias de las terapias avanzadas y sus procesos asistenciales que resumen el impacto que han producido en los modelos de compra tradicionales:

- **Dicotomía entre tratamiento y medicamento.** Mientras en el caso de las terapias tradicionales la adquisición de medicamentos se entiende como el suministro de un bien por parte de un proveedor, en el caso de las terapias avanzadas lo que se adquiere va más allá del suministro puntual del fármaco. Se habla de tratamiento, lo que comprende un conjunto de servicios que presta el proveedor y que no se circunscriben de manera estricta al suministro puntual del bien que se adquiere.
- **Proceso asistencial complejo e individualizado.** Hablar de terapias avanzadas es hablar de medicina personalizada, un terreno en el que se combinan procesos industriales tecnológicamente reproducibles junto a otros procesos asistenciales individualizados para el paciente que recibe la terapia.
- **Necesidad de una estructura administrativa compleja.** La complejidad del proceso asistencial conlleva también mayor complejidad en las estructuras que intervienen a lo largo del proceso, con la participación de distintos centros asistenciales y diferentes Comunidades Autónomas, con pagos cruzados entre ellas.
- **Magnitud de costes muy diferente respecto a los fármacos tradicionales.** Junto a todo lo expuesto, y en parte por el alto coste de desarrollo de las terapias avanzadas y las complejidades científicas en su desarrollo, el coste por paciente es más elevado que en los fármacos tradicionales. No sólo eso, la complejidad del proceso asistencial incrementa el coste total del tratamiento. Por ello, la equidad, la eficiencia o la sostenibilidad suponen importantes retos para el sistema sanitario que tendría que buscar fórmulas innovadoras para hacer frente a la financiación de estas nuevas prestaciones.
- **Obtención de resultados en salud y generación de ahorros para el sistema a largo plazo.** Si hay un hecho claramente diferencial en las terapias génicas con respecto a los fármacos tradicionales, es su beneficio reportado en el largo plazo, a lo largo de toda la vida del paciente. Este efecto terapéutico mantenido en el tiempo, no sólo tiene impacto en la salud del paciente, sino también en la generación de unos

ahorros al sistema por los costes evitados. Sin embargo, y como bien se ha señalado ya, este efecto terapéutico a largo plazo está aún rodeado de mucha incertidumbre dada la complejidad de manejar horizontes temporales tan amplios, el desarrollo reciente de estas terapias, las limitaciones de los ensayos clínicos, etc.

En base a todo lo señalado, el grupo de expertos ha llevado a cabo un doble análisis, por un lado, sobre cómo abordar la adquisición pública de los nuevos tratamientos de terapia génica en el presente, es decir con las herramientas legales y de gestión con las que el SNS cuenta en la actualidad, y por el otro, hacia dónde se debería avanzar en la contratación de las terapias avanzadas a medida que su uso en la práctica clínica vaya evolucionando y se vaya generalizando.

### ¿QUÉ SISTEMA DE ADQUISICIÓN PÚBLICA SE PUEDE EMPLEAR EN LA COMPRA DE TRATAMIENTOS DE TERAPIA GÉNICA EN LA ACTUALIDAD QUE RESPONDAN A SUS PARTICULARIDADES FÁRMACO-TERAPÉUTICAS?

Como se ha avanzado, en las terapias génicas la compra pública no se ciñe exclusivamente al suministro de un bien, un medicamento, por un proveedor, una compañía farmacéutica.

El proveedor de la terapia ofrece unos servicios adicionales, que forman parte del tratamiento al paciente y que varían en función del tipo de fármaco y de la patología de la que se trate. Tanto en la selección del paciente, su preparación para recibir el tratamiento así como la generación del propio tratamiento que va a ser suministrado, la compañía que desarrolla el fármaco tiene asignadas una serie de tareas y servicios que forman parte del contrato que se establece para la adquisición de la terapia.

Tomemos como ejemplo la terapia génica para la hemofilia que actualmente se encuentra en fase de investigación clínica.

El protocolo para la administración de la terapia en la fase de ensayos clínicos comprende una serie de prestaciones antes y después del acto de entrega del fármaco que justifica un tratamiento diferenciado:

- Fase de preselección del paciente candidato a tratamiento: se lleva a cabo un **screening** en la medida que no todos los pacientes que presentan esta patología son candidatos a la TG. Esta elegibilidad vendrá determinada a través de la ficha técnica del producto.
- Fase de selección: el laboratorio farmacéutico lleva a cabo las pruebas que confirman la elegibilidad del paciente. Se trata de la comprobación de que el paciente es candidato al fármaco a través de la obtención de una muestra biológica del paciente por parte del servicio sanitario que es remitida al laboratorio farmacéutico. Este, tras un análisis en el laboratorio tecnológicamente capacitado para su validación confirma o no la idoneidad del candidato.
- A partir de este punto, la compañía farmacéutica genera una medicación personalizada, que se envasa y se remite en condiciones específicas de criogenización al centro sanitario para ser administrada.



- Tras la infusión, el paciente es sometido a una monitorización y seguimiento por parte de su equipo asistencial para evaluar la eficacia terapéutica del fármaco administrado así como de las condiciones de seguridad del mismo.

De esta descripción **puede concluirse que los contratos para la adquisición de estas terapias serán contratos mixtos de suministro y servicio** (o que requieren de un servicio previo para ser suministrados) y que, además, incorporan un elemento de seguimiento que conllevaría su **inclusión en acuerdos de pago por resultados en salud en función de la eficacia del fármaco.**

Para poder llevar a la práctica este modelo de contrato, el acuerdo de financiación del fármaco adoptado por el Ministerio de Sanidad debe incorporar una regulatoria combinada de servicio y suministro con un componente de pago por resultado. De esta forma, el traslado de este acuerdo a la compra pública resulta incuestionable y necesariamente aplicable.

La posibilidad de celebrar contratos mixtos en el ámbito de la compra pública está explícitamente regulada en los artículos 18 y 34.2. de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público (LCSP).

Asimismo, el reconocimiento de la prestación de un servicio ligado al suministro del fármaco permite un pago de tracto sucesivo en tanto se presta el servicio. Esto llevaría a la generación de una factura una vez prestado el servicio y otra, una vez suministrado el fármaco. Una y otra factura tendrían un plazo de pago, en aplicación de la legislación de contratos del sector público, de 30 días. Esta opción contractual, por lo tanto, no permite un pago en diversas anualidades.

En cambio, **si el contrato mixto de servicios y suministro incorpora un elemento de pago por resultados en salud, sí que puede vincularse el pago a una temporalidad concreta.** En este sentido, el artículo 102.6 de la LCSP permite establecer los hitos para el pago secuencial del fármaco, en función del cumplimiento de los mismos; aunque difícilmente podría defenderse el seguimiento del pago por resultados más allá de 5 años desde el inicio del contrato, de acuerdo con el art. 29.4. de la LCSP y difícilmente podría justificarse a fecha de hoy que se trate de un contrato de servicios a las personas de los regulados en el mismo precepto.

Todas estas características hacen de la terapia génica el tipo de servicio/ suministro idóneo para la puesta en marcha de acuerdos de riesgo compartido (ARC) reales, que supongan una verdadera transferencia de riesgos y una colaboración público-privada real. Para la puesta en marcha óptima de estos modelos, es necesario implantar modelos de evaluación y medición de resultados que permitan la evaluación constante de estas terapias, en línea con lo expuesto anteriormente.

Sin embargo, esta modalidad de contratación, empleada ya en la adquisición de algunas terapias avanzadas en el mercado como es el caso de las CAR-T, está generando varias dificultades relacionadas con el difícil encaje de algunas de las especificidades que estos medicamentos presentan frente a los fármacos tradicionales.

Estas dificultades emanan principalmente de dos aspectos:

- En la relación con los centros de referencia para la administración, ya que los laboratorios farmacéuticos llevan a cabo procesos de cualificación que no coinciden exactamente con el modelo de centros y servicios de referencia (CSUR) del Ministerio de Sanidad. La relación entre las compañías y estos centros está escasamente definida y además, se dan problemas tanto en la derivación de pacientes como con los pagos cruzados entre centros.
- En relación a los centros de compra, se dan problemas con la tipología de contrato así como con las prestaciones comprendidas en él, el procedimiento de contratación, la rigidez de los contratos, los mecanismos de financiación del pago y las condiciones de confidencialidad exigidas.



Figura 7. **Dificultades jurídicas en los actuales modelos de compra pública de las terapias avanzadas.** Fuente: Elaboración propia.

Es de esperar que este encaje difícil en la LCSP se agrave con las nuevas terapias génicas, en las que el período de tiempo necesario para una evaluación adecuada de sus efectos terapéuticos puede ser muy elevado.

Es por ello por lo que el panel de expertos que ha participado en este trabajo considera necesario un análisis de hacia qué modelo de relación y de contratación debe evolucionarse para tener un marco que realmente se ajuste a las características de las terapias avanzadas.

#### LA COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA EN LA FINANCIACIÓN DE TERAPIAS GÉNICAS

Como se ha señalado, la regulación del contrato de suministro en la LCSP tiene un perfil muy clásico y se acomoda mal a estas nuevas realidades de la contratación en el sector salud crecientemente complejas. La desaparecida figura del **contrato de Colaboración Público-Privada**, que incorporó a la legislación, si bien con escasa utilización, el Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre (sustituido por la LCSP), avanzaba en esta dirección de la integración de prestaciones complejas, con un alto componente tecnológico, y posibilidades más abiertas y flexibles en cuanto a su financiación. También con un procedimiento de adjudicación



con un perfil más negociado, el diálogo competitivo, y menos encorsetado que la típica licitación de un suministro. **Una primera propuesta sería la recuperación, con la denominación que se considere más idónea, de esta modalidad contractual para la adquisición por el SNS de prestaciones complejas.**

El debate sobre la dificultad de encontrar un acomodo óptimo en la LCSP a la adquisición de las nuevas terapias avanzadas, se ha intensificado en España desde la adopción por el Ministerio de Sanidad de las dos primeras resoluciones formales sobre financiación pública de terapias génicas (los dos fármacos CAR-T), que sólo son el anticipo de las que se encuentran ya en el pipeline para su incorporación a la Prestación Farmacéutica del SNS (en torno a diez terapias tanto *in vivo* como *ex vivo*).

Como ya se ha explicado en detalle, en las terapias génicas no está clara la línea divisoria entre producto o servicio, y ello impacta seriamente en la configuración técnica de los contratos con los hospitales para la adquisición de las mismas. A la vez, estas terapias tienen un componente altamente personalizado, lo que nuevamente las distingue del clásico medicamento-producto. Se trata de un proceso tecnológico reproducible, pero con un elevado nivel de adaptación individual. A su vez, en muchos casos el desarrollo, administración y seguimiento de estos tratamientos exige una estructura organizativa muy compleja, con la intervención de diferentes centros que, en algunos casos, deben o deberán tener la cualificación y acreditación adecuada, algo no contemplado en la actual legislación de contratos del sector público.

Se plantea, por lo tanto, un problema administrativo relativo a los pagos cruzados entre los diferentes centros asistenciales que puede intervenir en el proceso asistencial.

A todo ello se le añade la magnitud de los costes de estos tratamientos respecto a otra clase de medicamentos convencionales. Este hecho obliga a la introducción de mecanismos jurídico-administrativos de retribución al proveedor de la terapia basados en los resultados en salud del tratamiento.

Por todo ello, compartir riesgos entre los sistemas públicos de salud y los proveedores privados, se hace absolutamente necesario en el caso de las terapias génicas. La actual legislación regula insuficientemente este tipo de técnicas de riesgo compartido, sobre todo, cuando los resultados en salud han de medirse en un ámbito temporal muy extenso. **Ello requiere una reforma necesaria y urgente del modelo y construir uno nuevo basado en la colaboración entre la esfera pública y la privada sobre criterios eficientes, objetivos, transparentes y aceptables por todos los agentes del sector.**

Ello implica la existencia de mecanismos de medición de resultados objetivos y contractualizables y la vinculación de dichos instrumentos a la remuneración del laboratorio proveedor.

También exige la construcción de sistemas de seguimiento contractual distintos de los actualmente configurados en la LCSP y de solución de diferencias entre las partes eficientes y ágiles.

Es necesario superar la rigidez contractual así como las dificultades para la financiación a través de los pagos diferidos que la LCSP no permite en la actualidad (artículo 102.8 LCSP y LGP).

Es esencial incorporar a nuestro sistema de compra pública de estos tratamientos la cultura de la colaboración público-privada (CPP) entendida como un conjunto de mecanismos jurídicos y contractuales que permiten (i) establecer una alianza de largo plazo entre el prestador del servicio complejo con (ii) una compartición efectiva de los riesgos entre la parte pública y privada en la obtención de resultados.

En suma, se trata de incorporar a la adquisición pública de estos tratamientos la cultura contractual del *value for money* (VfM) en la que se inspira el movimiento de los *Public-Private Partnerships*, nacido en los años 90 del siglo pasado en el terreno de las infraestructuras y servicios públicos, que tiene en este campo de las terapias génicas un ámbito natural de desarrollo.

Sin embargo, no se trata en absoluto, y ello comportaría un error de concepto grave, de organizar mecanismos de financiación diferida de las Administraciones públicas para estas costosas terapias y sustraer de la contabilidad oficial nacional, por aplicación de los criterios fijados por EUROSTAT, el gasto incurrido en estos tratamientos.

Puede y debe haber una financiación diferida en el tiempo de las terapias avanzadas siempre y cuando ello se justifique en el principio de eficiencia económica (VfM). Es decir, en la compartición efectiva de los riesgos en salud entre el sector público y el proveedor privado, adecuadamente medidos y evaluados. Este es el gran reto que tiene por delante el legislador.

Para abordar todos estos retos una propuesta ambiciosa técnica razonable y viable para el legislador sería **analizar la posibilidad de, conforme a la Jurisprudencia del TJUE sobre las vigentes Directivas de Contratos Públicos, excluir del ámbito de la LCSP la adquisición de estas terapias con derechos de patente en vigor**, cuando tuviesen fijado un precio de financiación pública por resolución del Ministerio de Sanidad.

En cualquier caso, **se requiere la definición de un nuevo marco de colaboración público-privada entre la administración pública y la industria farmacéutica, basado en la transparencia y la confianza y colaboración mutuas.**



### 3.3 LA DIMENSIÓN BIOÉTICA DE LA TERAPIA GÉNICA

En el ámbito de la bioética, el panel de expertos se ha centrado en el análisis y debate sobre los principios éticos que deben estar presentes en el desarrollo y acceso a la terapia génica en el SNS.

Tal análisis ha partido de que la terapia génica que aquí se aborda no supone alteración o modificación alguna de la línea germinal y sus fines son exclusivamente terapéuticos.

Los principios éticos que habrán de guiar el recurso a la terapia génica en el SNS son los siguientes:

**1. Principio de autonomía:** este principio supone que el uso de la terapia génica en un paciente debe ir precedida del cumplimiento estricto del requisito del consentimiento informado. Es decir, el paciente debe haber sido adecuadamente informado y haber prestado su consentimiento que, en este caso concreto, debe ser escrito, de acuerdo con el artículo 8.2 de la Ley 41/2002 que dispone que, “si bien el consentimiento será verbal por regla general, deberá prestarse por escrito en los casos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”.

La información que debe preceder al uso de la terapia génica tiene que ser, además de verdadera, comprensible y adecuada a sus necesidades, teniendo como fin único ayudarle a tomar la decisión más adecuada a su interés superior. Se puede contar con la participación de las asociaciones de pacientes en la revisión y adaptación de esta información.

El diálogo a través del que se ha de desarrollar el proceso informativo debe ofrecer al paciente, sin imponerle, apoyo moral, psicológico y emocional para afrontar las terapias que se propongan, valorar los posibles cursos de acción con arreglo a sus valores personales y tomar las consecuentes decisiones.

Cuanto más experimental y menos evidencia exista sobre una terapia, más exhaustiva y detallada debe ser la información.

Además, es importante que la información le sea facilitada por un profesional con formación, conocimientos y experiencia suficiente en el ámbito de la terapia génica.

**2. Principio de no maleficencia:** solo se debe proponer la terapia génica cuando esté médicamente indicada.

En el acceso a nuevas terapias en las que haya incertidumbres acerca de su efecto terapéutico así como de las condiciones de seguridad o toxicidad de los tratamientos, la evaluación de la relación riesgo/beneficio para el paciente cobra una especial relevancia, ya que siempre debe imperar en la práctica médica el principio de “no hacer daño”.

La necesidad cobra en el ámbito de la terapia génica un importante papel, dado que si existieran alternativas terapéuticas a la terapia génica esta no podría ser, en principio, utilizada, salvo que su nivel de seguridad sea comparable al del tratamiento alternativo y siempre haciendo partícipe al paciente, de acuerdo con lo antes descrito, en el proceso de la toma de decisión.

**3. Principio de beneficencia:** el fin de la aplicación de la terapia génica debe ser el beneficio esperado en la salud del paciente.

Debe siempre partirse de la premisa que los beneficios de la terapia génica sobrepasan los riesgos, y que su resultado se espera que mejore la salud y el bienestar del individuo.

**4. Principio de justicia:** todos los individuos -en el ámbito del SNS- deben tener acceso a la terapia génica, sin discriminación asistencial, territorial, económica, social, racial o de género.

La Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos dispone en su artículo 14 que *“Teniendo en cuenta que el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social, los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar: a) el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños, ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano”*.<sup>43</sup>

Debe remarcarse la diferencia que existe entre los conceptos de igualdad y equidad que no sólo no son conceptos unívocos, sino que están atravesados por diferentes acepciones. Mientras que el principio de igualdad obliga a tratar a todos los necesitados igualmente, el principio de equidad permite que factores contextuales sean considerados en una distribución equitativa de los recursos.

En la Declaración sobre Ética y Responsabilidad en la Sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud formulada por la Red de Comités de Bioética de España (REDECABE) 2016<sup>44</sup> se hace referencia a la necesidad de establecer una discusión transparente sobre los servicios que proporciona cada sistema sanitario autonómico. Según se recoge en esta declaración *“dado que los recursos no son ilimitados, esto provoca diferencias reales, aunque no explícitas, entre Comunidades e incluso entre áreas de un mismo territorio. Además, la desigual asignación de recursos entre la atención hospitalaria y la atención primaria está incrementando el desequilibrio histórico entre ellas. En consecuencia, es un deber ético y político facilitar la deliberación pública y promover un debate sobre criterios de priorización que minimice el riesgo de decisiones unilaterales en este terreno”*.

La priorización de pacientes candidatos a recibir una terapia génica debe realizarse en base a criterios clínicos, bioéticos y económicos.

En 1992, una comisión parlamentaria en Suecia, elaboró un sistema construido sobre tres principios básicos: principio de la dignidad



humana, principio de necesidad y solidaridad y principio de rentabilidad (coste-efectividad). A su vez, se establecieron cuáles no deben ser los principios empleados: principio de beneficio del mayor número, principio de la lotería y principio de la demanda.

Posteriormente, el mismo Parlamento sueco estableció una clasificación de prioridades en cinco grupos:

- Prioridad 1: pacientes con enfermedades que pongan en peligro su vida o supongan un claro riesgo de invalidez permanente o muerte prematura, pacientes con patologías crónicas severas, los cuidados paliativos y terminales y pacientes con capacidad reducida de autodeterminación.
- Prioridad 2: medidas de prevención y rehabilitación con un nivel relevante de beneficio sanitario.
- Prioridad 3: pacientes con enfermedades agudas y crónicas menos graves.
- Prioridad 4: casos límite de atención.
- Prioridad 5: tratamientos deseados por el paciente por razones distintas de la enfermedad o la lesión.

**5. Principio de protección frente a la vulnerabilidad:** El objetivo de la terapia génica es prevenir la enfermedad y disminuir la gravedad y mortalidad de la misma, además de disminuir el impacto de las enfermedades sobre el sistema asistencial y la economía, protegiendo especialmente a aquellos grupos con mayor vulnerabilidad.

El principio de protección frente a la vulnerabilidad exige atender a las desigualdades, riesgos y necesidades de los grupos que, debido a factores sociales, geográficos o biomédicos subyacentes, corren riesgo de sufrir peores consecuencias por las enfermedades. También incluye garantizar la igualdad en el acceso de la población a las terapias génicas, en particular poblaciones socialmente desfavorecidas. Este principio establece que, en muchos casos, puede ser más justo dar preferencia a los grupos de mayor vulnerabilidad.

**6. Principio del interés superior del menor:** exige atender prioritariamente a los derechos e intereses de los menores en la adopción de aquellas decisiones que pueden afectarles. El principio se deriva de la convención de derechos del niño y exige no solo atender al riesgo para la salud e integridad de los menores, sino también a otros derechos, esenciales para su desarrollo, como son, en especial, el derecho a la educación, el derecho a preservar sus relaciones familiares o el de integración y participación activa en la comunidad.

**7. Principio de precaución:** en relación con el anterior principio de no maleficencia, la terapia génica únicamente debe ser utilizada cuando las incertidumbres sobre los potenciales riesgos para la salud de la terapia génica hayan quedado suficientemente despejadas.

43. [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

44. <http://www.caib.es/sites/defensorpacient/f/304844>

En palabras conjuntas del Comité de Bioética de España y del Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida de Portugal en su Informe de 24 de octubre de 2011, sobre biología sintética<sup>45</sup> *“es en este contexto de insuficiencia o de limitaciones de la construcción conceptual de la previsibilidad, en el que desempeña su función el principio de precaución, sin que resulte de aplicación a toda situación de riesgo, sino tan solo a las que presentan dos características principales: en primer lugar, un contexto de incertidumbre científica; y, en segundo lugar, posibilidad de que se produzcan daños especialmente graves y que puedan ser incontrolables e irreversibles”.*

Y como nos recuerda el Comité de Tecnología y Ciencia (COMEST) de la UNESCO en su relevante Informe de 2005 sobre el principio de precaución, la aplicación del principio no se extiende a cualquier riesgo derivado del avance científico, sino que se limita a los peligros que resultan inaceptables. Las intervenciones deberán ser proporcionales al nivel de protección y a la magnitud del posible daño, reconociéndose que rara vez será posible reducir el riesgo a cero, no pudiendo considerarse la prohibición total una respuesta proporcional a un riesgo potencial.

La terapia génica, pues, de acuerdo con este principio y los anteriores, deberá utilizarse con fines terapéuticos cuando esté en condiciones de aplicarse con seguridad y con posibilidad de conocer sus efectos sobre las futuras generaciones y no existan alternativas que, obteniendo el mismo fin terapéutico, entrañen menos riesgos.

Además de atenderse a los principios descritos, la toma de decisiones para la priorización debe basarse fundamentalmente en la evidencia científica. Los principios se aplicarán adaptándose a los nuevos conocimientos sobre las enfermedades susceptibles de terapia génica, y a la disponibilidad y características de las mismas. Si se producen cambios en la evidencia, estos deben darse a conocer.

Junto a dichos principios de carácter sustantivo, que deben ser atendidos a la hora de establecer los criterios y grupos a priorizar en el acceso a las terapias génicas, los siguientes principios de orden más procedimental deben informar también sobre la toma de decisiones a la hora de llevar a cabo la priorización en el acceso a las mismas:

- **Participación:** Incluye la participación de la población afectada en la toma de decisiones, tomando en consideración la diversidad de opiniones presentes en una sociedad plural.
- **Información y educación:** Para que los ciudadanos puedan participar necesitan de una información fiable y comprensible, así como de una educación básica en materia de salud. La información se presentará en formatos adecuados y siguiendo el principio del diseño para todos, de manera que resulten accesibles y comprensibles a las personas con discapacidad.
- **Transparencia:** Según este principio, la toma de decisiones y la priorización realizada deben justificarse y comunicarse de forma clara y accesible; también las incertidumbres y la variación de criterios en un momento dado a la vista de unas nuevas circunstancias y evidencias.



- **Rendición de cuentas:** Exige dar cuenta de los resultados alcanzados como consecuencia de la priorización adoptada, de modo que puedan ser objeto de escrutinio por parte de la ciudadanía y, en su caso, de exigencia de responsabilidades.

Para conseguir la confianza de los ciudadanos, es fundamental que la toma de decisiones se lleve a cabo de acuerdo con estos cuatro principios.

45. [http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/es/CBE-CNECV\\_Informe\\_Biologia\\_Sintetica\\_24112011.pdf](http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/es/CBE-CNECV_Informe_Biologia_Sintetica_24112011.pdf)

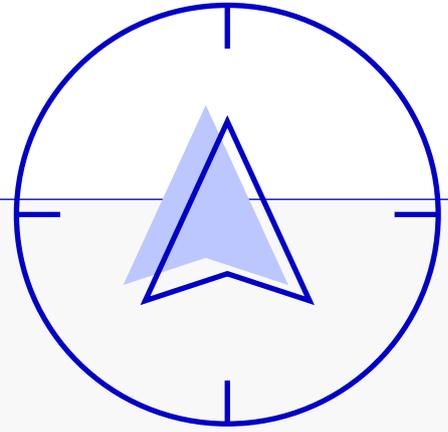
# RECOMENDACIONES

## PARA LA EVALUACIÓN DE LAS TERAPIAS GÉNICAS

- Instar a las administraciones públicas a **poner en marcha fórmulas flexibles e innovadoras** para la gestión, la adquisición, la financiación y la evaluación de las nuevas terapias como herramienta necesaria para asegurar la accesibilidad y la sostenibilidad.
- Definir un **modelo de evaluación** para la TG que incluya la evaluación económica junto a otros criterios **que tengan en cuenta las especificidades de las terapias génicas**.
- Buscar fórmulas que permitan tener en cuenta la perspectiva social en el modelo de evaluación; el beneficio obtenido en el medio y largo plazo en efectos terapéuticos para el paciente, los costes evitados al sistema sanitario, en cuidados o el incremento de la productividad.
- Establecer un modelo de evaluación económica que incluya un proceso

deliberativo protocolizado que permita llevar a cabo, cuando se considere necesario, un análisis multicriterio para determinar la financiación y el precio de las terapias, y donde uno de los criterios sea la eficiencia expresada en coste por AVAC.

- Dotar del protagonismo y relevancia necesarios a la monitorización de resultados basados en datos de la vida real para ir desarrollando el modelo de evaluación, y así poder financiar el tratamiento en función de esos resultados.
- Consensuar una lista de verificación de criterios a considerar en la evaluación de las terapias génicas que tenga en cuenta sus características específicas que la diferencian de los tratamientos crónicos y las patologías a las que se dirigen.
- Definir horizontes temporales ajustados a cada terapia que permitan valorar el impacto del tratamiento en los distintos aspectos a analizar.



### PARA LA ADQUISICIÓN PÚBLICA DE TERAPIAS GÉNICAS

- Generar conocimiento entre los decisores y la administración pública sobre la necesidad de establecer modelos innovadores en la adquisición pública de las terapias génicas que tengan en cuenta sus particularidades: una combinación (mix) de bienes y servicios, resultados terapéuticos en el largo plazo, administración única, elevado precio unitario, etc.
- Desarrollar nuevos modelos de contratación pública que recojan todas estas especificidades, que se basen en una verdadera colaboración público-privada y en la compartición real de riesgos, para dar respuesta en el futuro próximo a las necesidades del proceso de compra de terapias génicas, que será cada vez más importante a medida que estos nuevos tratamientos sean más numerosos y de uso más habitual en la práctica clínica diaria.

### LA DIMENSIÓN BIOÉTICA

- Incorporar la perspectiva bioética en los procesos vinculados al desarrollo y acceso de las terapias génicas; teniendo en cuenta principalmente los principios éticos de autonomía, no maleficencia, beneficencia, justicia, protección frente a la vulnerabilidad, interés superior del menor y precaución.
- Llevar a cabo acciones formativas para la ciudadanía en bioética con el objetivo de extender el conocimiento de conceptos esenciales en la bioética. Hay cuestiones como la priorización en el acceso a terapias de alto impacto que no deben ser solo decididas por especialistas. La opinión pública debería participar de ellas, para lo que es necesario extender la formación en estas áreas de conocimiento. Tal participación debe promoverse a partir de la transparencia y la rendición de cuentas.





## 4. EL ROL DE LOS PACIENTES ANTE LAS TERAPIAS GÉNICAS

En el panel de expertos autor de esta Estrategia han participado representantes de tres asociaciones de pacientes: Fedhemo, Federación Española de Hemofilia, Duchenne Parent Project España y la Federación ASEM, Federación Española de Enfermedades Neuromusculares. En la actualidad, existen terapias génicas en diferentes fases de desarrollo para estos ámbitos terapéuticos.

En los últimos años, el rol del paciente como agente del SNS ha experimentado un cambio radical. Desde un modelo de tipo paternalista, en el que el paciente era un sujeto pasivo en el engranaje del sistema, se pasó a un sistema de decisiones compartidas, en el que el paciente era ya un sujeto informado con quien se compartían las decisiones en torno a su asistencia y tratamiento. En la actualidad, el papel del paciente va más allá, ya que no sólo comparten decisiones con él, sino que él participa de forma activa en la toma de las mismas.

Los ámbitos en los que los pacientes participan ya como un agente decisor más del sistema son cada vez más numerosos, y probablemente seguirán incrementándose en los próximos años. Las organizaciones de pacientes se encuentran representadas en algunos Comités de la EMA, la AEMPS o en el Comité Asesor de la Prestación Ortoprotésica en el SNS.

En materia de terapia génica, el papel de los pacientes se prevé relevante, por lo que desde las organizaciones que los representan reivindican la necesidad de constituir foros y mecanismos para dar cabida a la visión de los pacientes de forma protocolizada en la toma de decisiones a todos los niveles: desde las fases de investigación, a la autorización, la definición de los protocolos asistenciales, a generación de información, así como el seguimiento post-administración de las terapias.

Es necesario incorporar el punto de vista del paciente a lo largo de todo el proceso de desarrollo clínico de los medicamentos, pero aún debe tener un peso mayor cuando se habla de la valoración de la carga de la patología y de la carga del tratamiento, puesto que es el paciente quien sufre la enfermedad y quien recibe el tratamiento.

En este sentido, se hace necesario tener en cuenta promover, en colaboración con las organizaciones de pacientes, sistemas de evaluación de resultados terapéuticos que tengan en cuenta aquellos aspectos a los que los pacientes otorgan mayor valor. Los Resultados Reportados por Pacientes (PRO) han adquirido un importante relevancia

en los últimos años, y su principal finalidad es centrar la medición de resultados en aquellos aspectos a los que verdaderamente el paciente otorga más valor más allá de los resultados puramente científico-clínicos.

La carga de la enfermedad debería considerarse más allá del concepto biomédico y abarcar otros aspectos de la vida de una persona, su bienestar y el de su familia, la necesidad de cuidados, la dependencia, la vida laboral, etc.

Estas cuestiones son más complejas de medir, sin embargo, para los pacientes, y para la sociedad en general, constituyen las variables importantes a medir.

### **La formación e información como principal prioridad**

La terapia génica abre un nuevo paradigma en el tratamiento de algunas enfermedades graves, en algunos casos, con un pronóstico devastador. Sin embargo, tal y como se ha señalado a lo largo de documento, las incertidumbres que rodean a estos nuevos tratamientos son aún numerosas en cuanto a su efecto terapéutico, tanto por su variabilidad entre pacientes como por su duración en el tiempo; su seguridad, toxicidad, etc...

Estas incertidumbres hacen necesario hacer hincapié en la necesidad de manejar de forma prudente las expectativas de pacientes y familiares con respecto a qué se puede esperar realmente, en base a la evidencia disponible en el momento, de los nuevos tratamientos. Asimismo, debe procurarse que los pacientes y sus familias dispongan de la información más completa y objetiva posible respecto a las alternativas terapéuticas de las que se pueda disponer, para que la toma de decisiones se produzca de manera informada y corresponsable.

Por este motivo, el grupo de expertos considera necesario establecer acciones formativas dirigidas a pacientes sobre la TG, su impacto y resultados esperados, que permitan esta toma de decisiones informada y la generación de unas expectativas acordes a los resultados esperados del tratamiento.

A su vez, es necesario hacer llegar de forma clara a los pacientes la carga que implica el seguimiento post-administración de las terapias, y de qué forma pueden limitar estos tratamientos algunas facetas de la vida del paciente.

En todo este trabajo a desarrollar con y para los pacientes, las asociaciones que los representan deben jugar un papel protagonista. Estas organizaciones son el agente capacitado para actuar como vehículo para hacer llegar la información a los colectivos interesados a la vez que ejercen de enlace entre los diferentes actores que conforman el sistema sanitario.



# RECOMENDACIONES

## PARA LA EVALUACIÓN DE LAS TERAPIAS GÉNICAS

- Establecer **programas de formación para pacientes sobre la TG**, su impacto y resultados esperados, que permitan una toma de decisiones informada y corresponsable así como manejar las expectativas de pacientes y familiares sobre los efectos terapéuticos de los tratamientos.
- **Dar cabida, de forma protocolizada, a la visión de los pacientes en foros y procedimientos** para la toma de decisiones acerca de la terapia génica a todos los niveles: desde las fases de investigación, a la autorización, la fase de precio y reembolso, los protocolos asistenciales y el seguimiento post-administración.
- Promover, en colaboración con las organizaciones de pacientes, **sistemas de evaluación de resultados terapéuticos que tengan en cuenta aquellos aspectos a los que los pacientes otorgan mayor valor** (Resultados Reportados por Pacientes, PROs).
- Trabajar con las **asociaciones de pacientes para canalizar la formación, la concienciación, la búsqueda de la corresponsabilidad de los pacientes** con sus tratamientos, etc; así como para recoger la opinión y la perspectiva de los pacientes sobre los aspectos señalados anteriormente.



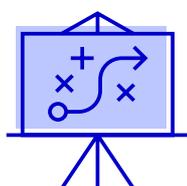


# 5. DECÁLOGO DE RECOMENDACIONES PARA EL DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA DE TERAPIA GÉNICA PARA EL SNS

A lo largo del documento se recogen un conjunto amplio de recomendaciones y propuestas de actuación agrupadas en diferentes bloques temáticos. En este Decálogo, se han querido recoger, de forma agrupada y resumida las 10 líneas estratégicas sobre las que, a juicio de los expertos que han participado en este trabajo, debería construirse la estrategia para el acceso a las terapias génicas en el SNS.

# DECÁLOGO DE RECOMENDACIONES

## PARA EL DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA DE TERAPIA GÉNICA PARA EL SNS



**01.** Diseñar y desplegar una **Estrategia Nacional de Terapia Génica** elaborada a partir de la **colaboración multidisciplinar de expertos** en las diferentes materias a abordar. Esta Estrategia, promovida y liderada por el Ministerio de Sanidad, deberá ser ratificada por el Consejo Interterritorial del SNS.



**02.** Adoptar el **liderazgo político** necesario por parte del Ministerio de Sanidad, para contar con los recursos humanos, técnicos y jurídicos requeridos para la puesta en marcha de la Estrategia Nacional de Terapia Génica y que su despliegue sea percibido como una prioridad por las Comunidades Autónomas.



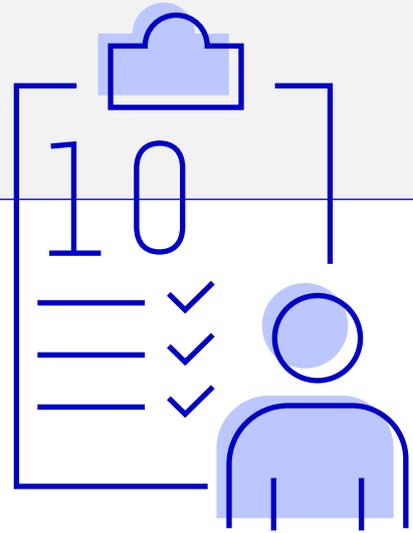
**03.** Apostar por el diseño y puesta en marcha de **fórmulas de gestión innovadoras** para dar respuesta a los retos del desarrollo y acceso de la terapia génica.



**04.** Diseñar y poner en marcha un **sistema de evaluación específico para los tratamientos de terapia génica**, justificado por las características particulares de estos tratamientos frente a otros, que dé cabida a la evaluación clínica y a la evaluación económica, junto con un conjunto de criterios adaptados a las especificidades de estos tratamientos y de las patologías a las que se dirigen.



**05.** Dar prioridad a la **digitalización del sistema sanitario**, como instrumento necesario para el desarrollo de las herramientas que permitirán un desarrollo óptimo de la terapia génica en la práctica clínica mediante registros de pacientes e información clínica, registro de datos de vida real, evaluación de resultados, etc.



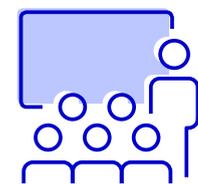
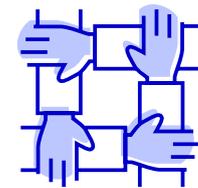
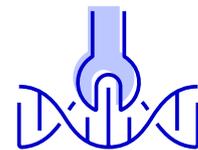
**06.** Impulsar la **investigación biomédica en terapias avanzadas y génicas** en España mediante un incremento de los recursos públicos destinados a la I+D+i en todas sus fases, la modernización y flexibilización de las estructuras y de los centros de investigación, así como el fomento de la colaboración entre centros públicos y privados y entre la administración pública y la industria farmacéutica desde etapas tempranas del desarrollo de nuevas terapias.

**07.** Promover la **colaboración público-privada y construir un nuevo marco de relación entre Administración Pública e industria farmacéutica** para la cooperación en materia de investigación, evaluación de tratamientos, desarrollo de registros, etc. En este sentido, se recomienda desarrollar modelos de adquisición de terapias génicas adaptados a las características específicas de estos tratamientos sustentados sobre modelos perfeccionados de Acuerdos de Riesgo Compartido y que permitan el pago en base a resultados en salud.

**08.** Profundizar en el **sistema de financiación para los centros de referencia que asegure la equidad y la dotación adecuada** de recursos económicos, humanos y técnicos para ofrecer una asistencia óptima a los pacientes candidatos a terapias génicas a lo largo de todo el proceso asistencial.

**09.** Desarrollar programas de **formación en terapia génica destinados a pacientes**, vehiculizados a través de las asociaciones de pacientes, y a la opinión pública. También deben planificarse **actividades formativas para profesionales sanitarios**.

**10.** Desarrollar **registros de pacientes** de ámbito internacional, promovidos por las administraciones públicas en colaboración con las sociedades científicas, los sistemas regionales de salud y las asociaciones de pacientes.







Avalado por

---



Con el Aval Científico de

---

