

# Ética en la investigación de las **ENFERMEDADES RARAS**

**DIRECTORES**

Carmen Ayuso, Rafael Dal-Ré y Francesc Palau

Ética en la investigación de las  
**ENFERMEDADES RARAS**



# Ética en la investigación de las **ENFERMEDADES RARAS**

**DIRECTORES**

Carmen Ayuso, Rafael Dal-Ré y Francesc Palau

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2016 Los autores

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-16270-85-9

Depósito Legal: M-2688-2016

# Índice de autores

## Javier Arias

*Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.*

## Carmen Ayuso

*Servicio de Genética. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*

## Juan A. Bueren

*División de terapias innovadoras. Centro de Investigaciones Energética, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*

## Jordi Cruz

*Asociación Española de las Mucopolisacaridosis y Síndromes Relacionados. MPS España. Barcelona.*

## Rafael Dal-Ré

*Investigación Clínica, Programa BUC (Biociencias UAM+CSIC). Centro de Excelencia Internacional. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.*

## Rafael Garesse

*Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. UAM-CSIC. Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre (i+12). Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*

## Diego Gracia

*Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.*

## César Hernández

*Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid.*

## María Concepción Martín

*Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

## Francesc Palau

*Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER) e Institut de Recerca Pediàtrica (IRP). Hospital Sant Joan de Déu. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Barcelona.*

**Teresa Pàmpol**

*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.  
Hospital Clínic de Barcelona. Centro  
de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER).  
Barcelona.*

**Guillem Pintos**

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol. Institut d'Investigació  
en Ciències de la Salut Germans Trias i*

*Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER). Badalona.*

**Fernando Royo**

*Fundación Genzyme. Madrid.*

**Josep Torrent**

*Departamento de Farmacología Clínica  
y Terapéutica. Universitat Autònoma de  
Barcelona. Barcelona*



# Índice de capítulos

Prólogo.....	1
<i>Juan Carrión</i>	
Introducción .....	5
<i>Carmen Ayuso, Rafael Dal-Ré y Francesc Palau</i>	
1. Ética de investigación en enfermedades raras .....	9
<i>Diego Gracia</i>	
2. Aspectos particulares de la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas.....	23
<i>Teresa Pàmols y Francesc Palau</i>	
3. Manejo de muestras y datos en la investigación de las enfermedades raras: Biobancos.....	39
<i>María Concepción Martín y Javier Arias</i>	
4. Comunicación de los resultados a los participantes en la investigación genética de las enfermedades raras .....	57
<i>Carmen Ayuso y Rafael Dal-Ré</i>	
5. Consideraciones éticas de la investigación básica de las enfermedades raras en España.....	73
<i>Rafael Garesse</i>	
6. Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea.....	87
<i>César Hernández</i>	

7.	La investigación clínica en el desarrollo de medicamentos huérfanos .....	103
	<i>Rafael Dal-Ré</i>	
8.	Los menores como participantes en los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos. Punto de vista de los padres.....	119
	<i>Jordi Cruz</i>	
9.	El consentimiento informado en la investigación en enfermedades raras .....	127
	<i>Teresa Pàmpol, Carmen Ayuso y Guillem Pintos</i>	
10.	Terapia génica en línea germinal: Aspectos científicos y éticos.....	147
	<i>Juan A. Bueren y Diego Gracia</i>	
11.	Aspectos económicos de la investigación en enfermedades raras.....	163
	<i>Josep Torrent y Fernando Royo</i>	
	Índice de abreviaturas .....	177
	Índice de materias.....	181



# Prólogo

*Juan Carrión*

*Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)  
y de la Fundación FEDER*



Los más de tres millones de personas que conviven con una enfermedad rara (ER) o poco frecuente en nuestro país se enfrentan a diario a una problemática asociada directamente al desconocimiento, la dificultad de acceso a la información y la localización de los profesionales o centros especializados. Como consecuencia, la realidad nos deja datos como que, en el 30% de los casos, la demora diagnóstica conlleva el agravamiento de la enfermedad o que, en más del 40% de ellos, no se dispone de tratamiento o, si se dispone, no es el adecuado.

La comunidad de familias que conviven con alguna de estas patologías en nuestro país es plenamente consciente de que para hacer visibles las necesidades comunes es imprescindible apostar conjuntamente por soluciones en pro de la esperanza. Soluciones que busquen la equidad, la plena integración social, sanitaria, educativa y laboral de estas personas. Entre todos estos aspectos, el impulso a proyectos de investigación es una de las principales claves que han movido al movimiento asociativo de ER a una puesta en común por mejorar la vida del colectivo.

Invertir en investigación es invertir en futuro. A día de hoy, son muy pocas las compañías biotecnológicas y farmacéuticas que invierten en I+D+I por la baja prevalencia de estas patologías, el poco atractivo comercial de los proyectos, la falta de formación especializada y la escasez de recursos. La suma de estas condiciones tiene como resultado que haya un menor número de proyectos de investigación clínica y terapéutica que en otras áreas de la medicina y ciencias de la salud, algo que ha ido modificándose en los años con el desarrollo y designación de nuevos medicamentos huérfanos.

En este sentido, se debe poner en valor la dedicación que las asociaciones llevan a cabo para dar luz a investigaciones que podrían encontrar un tratamiento efectivo o las claves para un diagnóstico precoz, entre otros aspectos. No obstante, no podemos olvidar que los recursos económicos de estas entidades no logran cubrir, por sí mismos, la puesta en marcha de estas iniciativas. Es en este punto donde la sociedad juega un papel crucial, donde un pequeño gesto puede cambiar la vida de una familia que se enfrenta día a día a una ER.

Sin la sensibilidad social, muchos de estos proyectos no podrían sostenerse por sí solos. Son muchas las personas que hacen posible la estabilidad de nuevas investigaciones en la lucha por mejorar la calidad de vida del colectivo. Sin olvidar que, sin su respaldo, las ER no hubieran adquirido la visibilidad y el reconocimiento que, poco a poco, van introduciéndose en la sociedad.

La responsabilidad social ha hecho posible que la voz de todos los que convivimos con una ER se canalice en un único mensaje, haciendo visible la realidad y la influencia directa de las dificultades contra las que luchan las familias en su día a día. Poco a poco, advertimos cómo las calles se inundan de actividades solidarias que ligan ocio, deporte, solidaridad y esperanza en una iniciativa cuya raíz se encuentra en la sociedad, en una persona que decidió llevar a cabo una idea solidaria con el único objetivo de destinar los fondos recaudados a la investigación.

El efecto directo de esta movilización social repercute en el compromiso de la Administración, indispensable para promocionar el conocimiento y apoyar la investigación, favoreciendo la viabilidad y la

sostenibilidad de los laboratorios. Bajo esta premisa, la atención social consigue acercar, con un carácter más divulgativo y cercano, el contexto de las ER al resto de los ciudadanos a la par que sitúa la investigación como una prioridad sanitaria, política y social.

Asimismo, hay que destacar que el valor terapéutico y social que nace gracias a estas investigaciones se sitúa más allá de los costes de investigación, ya que no solo se beneficia a una enfermedad poco frecuente, sino también a otras ER e incluso otras comunes y que, consecuentemente, afectan a otra parte de la sociedad.

Desde la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), con el firme compromiso de fomentar, apoyar y fortalecer la investigación de estas patologías, hemos lanzado este 2015 dos ayudas de 6.000 euros a través de nuestra Fundación. El objetivo principal es contribuir a que nuestras asociaciones, en situación de mayor vulnerabilidad, puedan obtener fondos con los que dar inicio o continuidad a estos proyectos; vía principal para avanzar, mantener la esperanza y facilitar el futuro de las personas con enfermedades de baja prevalencia.

De ahí que busquemos afianzar la investigación en tres líneas de trabajo concretas

que serán nuestra hoja de ruta en materia de investigación. La primera de ellas es la recopilación de recursos actuales con el fin de, en un segundo término, poder responder a la demanda informativa, así como a las consultas que correspondan. Es ineludible el establecimiento de sinergias entre ciencia y sociedad, con el fin de garantizar la estabilidad del trabajo en investigación y lograr, conjuntamente, nuevos objetivos. Análogamente, no podemos concebir investigación sin formación. Por ello, es imprescindible alimentar la profesionalización no solo de nuestras entidades, sino también de la sociedad en general y de las diversas ramas socio-sanitarias que trabajan con las ER.

En definitiva, la investigación de las ER no depende solo de los agentes implicados en este campo, sino de un conjunto de acciones que engloban e implican a toda la sociedad. Por tanto, “**Ética de la investigación en Enfermedades Raras**” se configura como una obra indispensable tanto para investigadores como familias, asociaciones y la sociedad en general, todos ellos como actores directos o indirectos; del impacto de la investigación; un impacto tremendamente necesario dentro del enclave político y la realidad social que nos ocupa.



# Introducción

*Carmen Ayuso, Rafael Dal-Ré y Francesc Palau*



Este texto trata sobre las enfermedades raras (ER). Las que se definen en Europa por tener prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes y ponen en peligro la vida del enfermo o son crónicamente debilitantes. Más de 7.000 enfermedades distintas que, aunque individualmente infrecuentes, en conjunto, afectan a entre 27 y 36 millones de ciudadanos europeos.

El libro surge ante la necesidad de responder a las inquietudes éticas que la investigación en ER plantea actualmente. Su objetivo es generar reflexión y aportar información que permita la formación en este campo ya que, en los últimos años y en distintos foros, se viene detectando una gran necesidad de orientación bioética sobre la investigación en ER. Aunque hay textos publicados en otros idiomas sobre la ética en la investigación de estas enfermedades, hasta donde nosotros sabemos, este libro es el primero publicado en castellano.

Paralelamente, o tal vez como origen de esta necesidad, en la presente década se han visto incrementadas las posibilidades de investigación en ER, que son de causa genética en más del 80% de los casos. Ahora disponemos de las nuevas tecnologías 'ómicas', de grandes bases de datos (*big data*, registros), de biobancos, o de nuevas terapias que, en ciertos casos como la edición génica, podrían aplicarse a la línea germinal. Todas ellas son herramientas poderosas para la investigación en ER, cuyo uso genera expectativas y desconfianza a la vez, por los nuevos retos éticos que plantean. Cabe destacar que la primera terapia génica autorizada por la Agencia Europea del Medicamento en 2012 lo fue frente a una enfermedad ultra rara hereditaria, la deficiencia de lipoproteína lipasa.

El libro "**Ética en la investigación de las enfermedades raras**" se dirige a las personas relacionadas directa o indirectamente con la investigación en ER, cualesquiera que sea su formación académica y profesional. Pacientes, familiares y asociaciones de afectados, investigadores y clínicos, genetistas, éticos, miembros de Comités de Ética de la Investigación, docentes, responsables de agencias financiadoras o reguladoras de la investigación y de la industria biofarmacéutica y, en fin, todos aquellos con interés en las ER.

La contribución de España a la investigación en ER se puede observar de distintas maneras. Una de ellas muestra que solo en el CIBERER, hay más de 80 grupos de investigación con más de 700 investigadores. Este número es muy pequeño si se piensa que en España hay cerca de 3 millones de ciudadanos afectados por una ER, muchos de ellos a falta de ser diagnosticados. En Latinoamérica no se conoce el número de investigadores en ER pero se estima en más de 40 millones el número de personas afectadas. Mediante este texto se aproxima el tema a todos los hispanohablantes interesados en la investigación en ER.

A que este libro viese la luz han contribuido los autores y los promotores. Entre los primeros se encuentran expertos de distintas disciplinas como, por ejemplo, la bioética, la pediatría, la genética, la investigación clínica, la regulación y el desarrollo de medicamentos, y la investigación básica. Un libro de estas características tiene que contar con la opinión de los familiares y miembros de asociaciones de pacientes. Todos ellos acercan al lector al tema que desarrollan de manera que le ayude a conocer lo esencial del mismo y así poder reflexionar desde su perspectiva personal sobre los aspectos éticos más relevantes.

El prólogo del libro corre a cargo de FEDER –la Federación Española de Enfermedades Raras o Poco Frecuentes–, en nombre de las personas y asociaciones a las que representa, los afectados por ER, a quienes se dirige la investigación en este campo. A lo largo de los 11 capítulos de este libro se abordan temas relacionados con la investigación en ER, de relevancia general o de importancia por su actualidad. Es, por tanto, un texto de apoyo a la actividad científica en ER, sin ánimo de ser exhaustivo. Cada capítulo pretende captar el interés del lector, de forma que el que lo desee pueda profundizar en él a través de la bibliografía aportada. En resumen, el libro no agota los temas, es más bien un punto de partida para invitar al lector a reflexionar y, tal vez, a generar debate.

Estamos muy agradecidos a todos los autores que han contribuido de forma desinteresada a la edición de este libro. Para nosotros ha sido un placer interactuar con ellos durante los meses en que ha durado la revisión de los textos. También queremos agradecer la eficiente labor de coordinación y seguimiento de la edición e impresión del libro por parte de Beatriz Gómez, gestora científica del CIBERER. Asimismo, nuestra mayor gratitud a los promotores del libro, la Fundación Genzyme y CIBERER, sin cuya ayuda económica este libro no podría haberse editado ni distribuido.

Solo nos resta esperar que los lectores encuentren en las páginas de este libro la guía necesaria para asegurar que la investigación en ER se realiza siguiendo los estándares éticos internacionalmente aceptados.



1

# Ética de investigación en enfermedades raras

*Diego Gracia*

## CONTENIDO

Resumen .....	11
1. Introducción .....	12
2. La ética del ensayo clínico.....	12
3. Los siete requisitos básicos.....	14
4. ¿Hay más requisitos éticos? .....	16
5. Los problemas específicos de las enfermedades raras .....	17
6. Conclusión.....	19

## RESUMEN

La investigación en enfermedades raras plantea, además de los problemas éticos propios de cualquier estudio experimental realizado con seres humanos, algunos específicos. Entre los primeros están los siete generalmente reseñados por la literatura: pertinencia de la investigación, corrección metodológica del proyecto, selección equitativa de la muestra, relación beneficio/riesgo, control por un comité independiente, consentimiento

informado y protección de la intimidad de las personas y de la confidencialidad de sus datos. Otro requisito básico es el respeto del principio de indeterminación clínica. Entre los problemas éticos específicos de las enfermedades raras, uno importante es la dificultad de reclutar pacientes en las cantidades exigidas por la estadística y otro, el soporte financiero por parte del Estado, cuando las organizaciones sociales, con o sin ánimo de lucro, resultan insuficientes.

## 1. INTRODUCCIÓN

El concepto de “enfermedad rara” proviene de la Epidemiología. Enfermedad rara es aquella que tiene una prevalencia baja en la población, por lo general inferior al 1 por 2.000 personas, en el caso de la Unión Europea, o de menos de 200.000 afectados, en el de los Estados Unidos. A esta definición epidemiológica la Unión Europea ha añadido ciertos requisitos clínicos: que sea una enfermedad o trastorno crónico de carácter grave o incapacitante, o que ponga en riesgo la vida del paciente. En cualquier caso, por razón de su etiología, patogenia, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, estas enfermedades se comportan, en principio, como cualesquiera otras.

Tales características clínicas y epidemiológicas son el origen de ciertos problemas que estas enfermedades llevan por lo general asociados. Uno primero es que, debido precisamente a su rareza, son de difícil diagnóstico, con lo que, consciente unas veces e inconscientemente otras, los enfermos que las sufren resultan discriminados negativamente en la asistencia sanitaria. Por otra parte, tampoco se conoce en muchas de ellas el tratamiento adecuado, habida cuenta de que su baja prevalencia hace que tampoco resulten prioritarias para la investigación biomédica. Añádase a esto el poco interés de las empresas farmacéuticas en invertir recursos en la investigación de unas patologías que, dada su rareza, no van a proporcionales grandes beneficios, o que simplemente no podrán compensar las inversiones realizadas. Finalmente, está el hecho de que cuando se encuentra un remedio eficaz para alguna de estas enfermedades, su precio suele ser muy elevado, con lo que resulta inaccesible para

las economías privadas, y difícil de asumir para los servicios públicos de salud. Con ello se produce un último proceso de discriminación, este en la asistencia y el tratamiento a estos pacientes.

## 2. LA ÉTICA DEL ENSAYO CLÍNICO

El objetivo de la investigación clínica no es, como falsamente se supone por muchos pacientes y por no pocos profesionales, producir un bien en el sujeto de investigación. El objetivo primero y principal de la investigación clínica no es hacer bien a aquel en quien se investiga, sino aumentar nuestro conocimiento sobre algo o alguien. Cuando se conozca si el producto en estudio es eficaz y seguro, podrá sin duda resultar beneficioso para muchos futuros pacientes, pero en la persona que se investiga no puede asegurarse que el producto vaya a producirle un beneficio y no un perjuicio, que en casos extremos puede llegar a la muerte.

Basta lo dicho para comprender que la humanidad haya tenido siempre graves reparos éticos con la investigación en seres humanos. Para compaginar la necesidad de investigación con el principio de la ética hipocrática que exige al médico “favorecer o, al menos, no perjudicar”<sup>1</sup>, o con el clásico *primum non nocere*<sup>2</sup>, tradicionalmente se buscaron procedimientos alternativos a la utilización de seres humanos con fines científicos. Estos procedimientos fueron fundamentalmente tres: la investigación en animales, en seres humanos fallecidos, es decir, en cadáveres, y, finalmente, en seres humanos vivos pero condenados a morir habida cuenta de los graves delitos que habían cometido contra la sociedad y el bien común (*experimentum in corpore vili*). Todo esto era investigación indirecta, por más que

en algunos casos fuera prospectiva. En general, la investigación más frecuente fue siempre retrospectiva, dado que la experiencia acumulada por el profesional a lo largo de su ejercicio se consideraba la primera y principal fuente de conocimiento científico<sup>3</sup>.

La investigación en seres humanos no hubiera podido aceptarse nunca éticamente de haber existido algún otro procedimiento capaz de asegurar la seguridad y eficacia de los procedimientos clínicos. El problema es que no lo hay. Entender esto le ha costado a la humanidad miles de años. De hecho, no comenzó a estar claro más que hace poco más de cien años, a comienzos del siglo XX. Entonces empezó a resultar evidente que sin la investigación directa en seres humanos vivos, y además en número suficiente para cumplir con las exigencias de la estadística, no resultaba posible asegurar la eficacia y seguridad de los procedimientos clínicos.

Esto ha obligado, en el siglo XX, a establecer una diferencia tajante entre tres tipos de procedimientos, los “empíricos”, los “experimentales” y los “clínicos”. Esta distinción parte del principio de que no puede considerarse clínico, ni por tanto eficaz y seguro, aquello que, a través de la metodología de la investigación clínica, no haya demostrado, en palabras de Karl Popper, su “temple”<sup>4</sup>. Ese es el objetivo de la fase de investigación o experimental. Y todo aquello que ni ha demostrado su temple, ni está en proceso de hacerlo, ha de considerarse meramente empírico. Vista desde aquí, la casi totalidad de la práctica médica a lo largo de los siglos, hasta hace poco más de un siglo, debe ser calificada de meramente empírica.

De aquí se desprenden dos principios básicos de la investigación clínica que, aún

hoy, a cierta distancia ya de sus comienzos, resultan difíciles de entender y, sobre todo, de asumir por buena parte de la población. Uno es el conocido con el nombre de “hipótesis nula”, y el otro suele denominarse con el término inglés *equipoise*, generalmente traducido al español por “indeterminación clínica”.

La “hipótesis nula” consiste en la duda metódica que se halla siempre en el punto de partida de la investigación clínica. Es bien sabido que la “duda metódica” la introdujo Descartes en su *Discurso del método*, cuando se impuso a sí mismo la exigencia de “no recibir como verdadero lo que con toda evidencia no reconociese como tal, evitando cuidadosamente la precipitación y los prejuicios”<sup>5</sup>. En el mundo de la medicina esos prejuicios venían avalados por la práctica meramente empírica de siglos, que había venido utilizando como eficaces procedimientos clínicos y productos terapéuticos que solo lo eran en la imaginación. El principio de la hipótesis nula tiene por objeto poner entre paréntesis todo ese saber meramente empírico, y partir del principio de que nada puede considerarse eficaz y seguro si no lo demuestra en el proceso de validación.

Distinto de ese principio, pero relacionado con él, es el que se conoce con el nombre de *equipoise*, “equilibrio”, “equiponderación” o “equiparación”, y que en la teoría del ensayo clínico suele traducirse por “indeterminación clínica”. No deja de ser significativo que el término apareciera en fecha tan reciente como 1987, lo que explica también que aún hoy siga vivo el debate sobre su pertinencia y significación<sup>6</sup>. Lo que el principio dice es que un ensayo clínico en que aleatoriamente se distribu-

yen los pacientes entre el grupo que recibe el producto experimental y el grupo control que recibe un fármaco convencional o un simple placebo, solo resulta éticamente correcto cuando el desconocimiento de la eficacia y seguridad del producto experimental es tal que no podemos decir ni que sea más beneficioso que el del grupo control, ni tampoco más perjudicial. En cualquiera de estas dos últimas situaciones, el ensayo clínico resultaría éticamente inaceptable y debería no iniciarse o interrumpirse, ya que tendríamos motivos suficientes para saber que estábamos perjudicando, bien al grupo control, bien al de los pacientes que toman el producto experimental. La indeterminación clínica resulta difícilmente inteligible para la mayoría de los pacientes, que suelen enrolarse en el ensayo clínico previendo un potencial o posible beneficio, e incluso para muchos profesionales sanitarios, que muchas veces incluyen a pacientes en estudios experimentales cuando ya no responden a las terapias convencionales, con el objetivo de ofrecerles la última posibilidad de beneficio<sup>7</sup>.

### 3. LOS SIETE REQUISITOS BÁSICOS

Partiendo de los principios anteriores, la ética del ensayo clínico y de la investigación en seres humanos se ha ido poniendo a punto a lo largo del siglo XX, sobre todo en su segunda mitad. No ha sido tarea fácil. No hay más que seguir las vicisitudes de la Declaración de Helsinki, de la Asamblea Médica Mundial, para comprender lo complejo y lento del proceso. Se promulgó por vez primera el año 1964. Constaba de una introducción y tres capítulos, uno primero titulado 'Principios básicos', otro sobre 'Medicina clí-

nica combinada con la asistencia profesional (Investigación clínica)', y un tercero sobre 'Investigación biomédica no terapéutica que involucre a seres humanos (Investigación biomédica no clínica)'. Basta la simple lectura de estos encabezamientos para advertir que los redactores del documento seguían presos de las categorías ancestrales, de modo que no concebían la posibilidad de una investigación clínica no terapéutica: consideraban que la investigación clínica debía considerarse parte del tratamiento médico (contraviniendo la indeterminación clínica) y afirmaban que si una investigación en seres humanos no tenía carácter terapéutico no era investigación clínica. Era la herencia que les dejaba su principal miembro, Henry Beecher, quien ya en 1959 había defendido esa misma opinión<sup>8</sup>. Ni la hipótesis nula, ni menos la indeterminación clínica, podían tener cabida en el texto de la Declaración. Muy al contrario, se rechazaba explícitamente la posibilidad de que hubiera una investigación clínica que pudiera no ser beneficiosa para el paciente, y que por tanto no formara parte de la llamada asistencia profesional (*professional care*)<sup>9</sup>.

Pero lo sorprendente no es tanto eso como el hecho de que el contenido de la Declaración de Helsinki no haya cambiado de modo radical hasta la revisión del año 2000. Quiero con esto decir que, hasta esa fecha, y entonces de modo sinuoso y oscuro, no ha puesto fin a la distinción entre investigación terapéutica y no terapéutica, y tampoco ha aceptado el principio básico de que solo cuando existe indeterminación clínica puede considerarse éticamente correcto el ensayo clínico. De lo que cabe concluir que tampoco a lo largo del siglo XX cabe afirmar que la medicina haya tenido clara la distinción entre proce-

dimientos o productos en fase de investigación o experimentales y productos que ya han probado su seguridad y eficacia o productos propiamente clínicos. El cambio de mentalidad ha costado más de un siglo, y solo en los últimos años parece estarse alcanzando una idea relativamente adecuada de lo que es y debe ser la investigación clínica.

La actual ética de la investigación en seres humanos comenzó su andadura con la publicación del Informe Belmont (*Belmont Report*) el año 1979<sup>10</sup>. Como expresión del estado actual del tema de la ética de la investigación clínica, puede servir de referencia el trabajo que en el año 2000 publicaron Ezekiel Emanuel y cols., titulado ‘¿Qué convierte en ética a la investigación clínica?’<sup>11</sup>. En él identifica y describe los siete requerimientos que hoy son comúnmente exigibles a cualquier protocolo de investigación para considerarlo correcto. El primero es la pertinencia de la investigación, entendida como su capacidad de añadir valor en términos de salud y bienestar a los seres humanos futuros. La segunda es la corrección metodológica del proyecto, de tal modo que se cumplan todos los requisitos exigidos por la metodología de la investigación y la estadística. El tercero es la selección equitativa de la muestra de acuerdo con los objetivos científicos del proyecto, evitando la discriminación tanto positiva como la negativa, de modo que no se elijan sujetos por su condición vulnerable o como una suerte de premio o privilegio. Esto exige también la distribución equitativa tanto de los riesgos como de los beneficios, así como el establecimiento de unos criterios correctos, tanto de inclusión como de exclusión. El cuarto requisito es que exista una relación beneficio/riesgo adecuada o favorable, de modo que

los beneficios esperados puedan compensar los riesgos a que se somete a los participantes. Desde los días de la Comisión Nacional (*National Commission*), los riesgos se clasifican en mínimos y superiores a los mínimos, y dentro de estos últimos, en menores y mayores. Ni que decir tiene que en estos últimos casos los beneficios esperados tienen que ser muy elevados y aplicables a grandes poblaciones, y que además la autorización de este tipo de experimentos ha de ser aprobada y controlada por las autoridades responsables del bien común de la población, y no por un Comité Institucional de Ética. Con esto desembocamos en el quinto requisito, y es que el protocolo sea examinado y aprobado por un comité independiente, tanto del promotor como del equipo investigador.

El sexto requisito tiene que ver con el tema al que con frecuencia se reduce la evaluación ética, que es el consentimiento informado. Lo que esto significa es, básicamente, que el potencial sujeto de investigación tiene que ser informado de todos los requisitos anteriores (objetivo y pertinencia del estudio, criterios de selección de la muestra, riesgos a que se puede ver sometido y beneficios potenciales de la investigación, etc.). Procediendo así, se cubren las exigencias de información marcadas por la legislación, de modo que la persona con capacidad para decidir que acepte libremente y sin coacción esas condiciones, se le podrá incluir en el ensayo. Hoy sabemos, sin embargo, que esos requisitos, sin duda necesarios, pueden no ser suficientes. Esto tiene que ver con un tema repetidamente comprobado por los psicólogos y que recibe el nombre de *affective forecasting*, es decir, con los sesgos emocionales que tienen las decisiones de futuro de los seres humanos<sup>12</sup>.

Esto les lleva, por ejemplo, a minimizar los posibles daños y maximizar los beneficios esperados<sup>13</sup>. Es el llamado optimismo terapéutico<sup>14</sup>. Appelbaum y Lidz bautizaron, en 1982, este fenómeno, tan frecuente en investigación clínica, con el nombre de “equivoco terapéutico” (*therapeutic misconception*)<sup>15</sup>. De hecho, la dificultad de que los candidatos a un estudio experimental entiendan el principio de indeterminación clínica se debe al sesgo que les lleva a esperar beneficios sin atender a los posibles perjuicios, que en principio pueden ser tan elevados como aquellos o, incluso, superiores<sup>16</sup>.

El último requisito exigido por Emanuel y cols. es el respeto de los sujetos en quienes se investiga, protegiendo su intimidad y la confidencialidad de sus datos, evitando cualquier tipo de práctica o sugerencia intimidatoria para evitar que abandonen el estudio y promoviendo en todo momento su bienestar. La tesis de los autores del artículo es que estos siete requisitos son condiciones necesarias y suficientes para considerar que una investigación clínica concreta cumple con las exigencias éticas. Por lo demás, afirman con un cierto énfasis que estos requisitos son universales, de tal modo que no cabe considerarlos válidos en los países desarrollados, pero no en los que se hallan en vías de desarrollo, si bien han de adaptarse a las condiciones sanitarias, económicas, culturales y tecnológicas del lugar donde se lleve a cabo la investigación.

#### 4. ¿HAY MÁS REQUISITOS ÉTICOS?

Cabe preguntarse si con lo dicho queda cubierto totalmente el área de la ética de la investigación en seres humanos, o si hay

otros requisitos que resultan exigibles, por más que la sensibilidad hacia ellos sea, al menos hasta ahora, mucho menor.

El primer punto que debe quedar claro es que las exigencias éticas no pueden ni deben quedar reducidas a la evaluación de los protocolos de investigación, como sucede en la mayoría de los casos, sino que deben aplicarse y son exigibles en todos y cada uno de los momentos del desarrollo de la investigación. Esto es preciso señalarlo expresamente, porque es frecuente confundir la evaluación ética de los protocolos con la que, por razones más administrativas que éticas, llevan a cabo los llamados en Estados Unidos Consejos de Revisión Institucional (*Institutional Review Boards*), y en nuestro país Comités de Ética de la Investigación. A diferencia de la denominación americana, que alude solo a la evaluación y revisión de los protocolos, en la europea se ha introducido el término “ética”, con lo que se ha generalizado la percepción, a todas luces incorrecta, de que la ética de la investigación clínica se identifica con la correcta evaluación y aprobación de los protocolos. Esto no es correcto. La función de los Comités de Ética no es meramente administrativa, y por tanto no consiste solo, ni principalmente, en ver si los protocolos cumplen con los requisitos exigidos por la legislación, sino que va mucho más allá. Los Comités son los garantes de la ética a lo largo de todo el proceso, y su objetivo principal es el de proteger a los sujetos de investigación de todo abuso o práctica inadecuada o incorrecta, y asegurar de ese modo la calidad no solo técnica sino también moral del conjunto de la investigación.

Hay otro punto que cada día que pasa resulta más evidente, y que está llamado a cambiar muchas de nuestras ideas previas

sobre la investigación clínica. Se trata de la aplicación al ámbito sanitario de los adelantos técnicos que posibilitan la recopilación y el manejo de inmensas cantidades de información, algo hasta hace muy pocos años insospechado. Es la revolución de los *big data*, que ha comenzado a surtir sus efectos en campos tan alejados del presente como el espionaje y la estrategia militar, pero que comienza a tener sus aplicaciones pacíficas y que, más concretamente, empieza ya a dar rendimientos en el mundo de la medicina. La aplicación de ordenadores cada vez más potentes y de inmensas bases de datos, permitirá en un futuro no lejano algo insospechado hace solo unos años, y es que ningún dato clínico se pierda. Esto hará que los datos clínicos sirvan a la vez para la investigación y la docencia o el aprendizaje de los profesionales, con lo cual las fronteras entre la práctica clínica y la investigación clínica, si bien no desaparecerán, sí resultarán cada vez más tenues y difusas. Si la medicina del siglo XIX seguía considerando que las lógicas de la práctica clínica y de la investigación en seres humanos eran no solo distintas sino en gran medida opuestas e incompatibles, y si ha costado todo el siglo XX ir las aproximando, cabe decir que en la medicina del siglo XXI se podrá, por vez primera en la historia, hacer que converjan de modo total y definitivo. Uno de los primeros pasos en este sentido es el movimiento de Medicina basada en la evidencia<sup>17</sup>. No hay dos lógicas, una propia de la clínica y otra específica de la investigación. Se trata de una y la misma, como lo demuestra la simple observación de la metodología utilizada en los artículos originales que publica cualquier buena revista de medicina clínica.

Esta revolución está llamada a tener consecuencias no solo en el diseño técnico y metodológico de la investigación clínica, sino también en su ética. Un solo ejemplo: el debate actual sobre la obligación de todos los ciudadanos de participar como sujetos de experimentación en las investigaciones clínicas, habida cuenta de que todos se benefician de sus resultados. Este debate, que hoy tiene sus defensores y sus oponentes, es previsible que desaparezca en los próximos años, habida cuenta de que si las nuevas tecnologías de la información consiguen que todos los datos clínicos sean también potenciales datos de investigación, los estudios retrospectivos y *a simultaneo* irán necesariamente unidos a la práctica clínica rutinaria, y los prospectivos podrán diseñarse seleccionando a los sujetos más adecuados para los objetivos del estudio<sup>18</sup>.

## 5. LOS PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Todo lo dicho hasta aquí es de aplicación universal y, por tanto, afecta también a la investigación de las enfermedades raras. Ya hemos dicho que esta denominación es exclusivamente epidemiológica y que, desde el punto de vista clínico y ético, estas enfermedades son exactamente iguales que todas las demás. Lo que sí cabe añadir es que los desarrollos tecnológicos de los próximos años van a ser especialmente beneficiosos para ellas, habida cuenta de que los *big data* permitirán reclutar con mucha mayor rapidez a los sujetos de investigación, haciendo posibles estudios que hace poco resultaban impensables.

Pero hay una característica en que la investigación de este tipo de enfermeda-

des se diferencia de las demás. Se trata del problema financiero. Por más que la investigación básica siga financiándose mayoritariamente con dinero público y en instituciones sin ánimo de lucro, es un hecho que la investigación clínica está promovida sobre todo por instituciones con ánimo de lucro, como es el caso de las empresas farmacéuticas. Y resulta obvio que estas no dedican dinero a la investigación más que cuando tienen sobradas razones para creer que podrán recuperarlo con creces a través de la venta del producto resultante. Y como las enfermedades raras se caracterizan por su baja incidencia y su relativa baja prevalencia, es obvio que, en muchas ocasiones, la industria privada no estará dispuesta a invertir dinero en ellas, porque incluso en la hipótesis de que consigan un producto comercializable, es decir, eficaz y seguro, su venta será muy minoritaria y, además, el precio del producto será frecuentemente caro, a veces astronómicamente caro para la economía de una familia, e incluso para la de un sistema nacional de sanidad.

Para remediar esta situación, caben varias soluciones. Todas pasan por la financiación con fondos provenientes de instituciones sin ánimo de lucro. Muchas de ellas son privadas, como las ONGs, las instituciones religiosas, sociales, etc. Un ejemplo reciente de este tipo de financiación lo constituye el micromecenazgo (*crowdfunding*), que si bien en muchos casos tiene carácter lucrativo, en otros no, y permite la puesta en marcha de proyectos de investigación que no pueden financiarse por otras vías.

La institución más importante sin ánimo de lucro es el Estado. La inversión pública no tiene por objeto generar rendimientos eco-

nómicos del dinero invertido sino cubrir las necesidades de los ciudadanos y asegurarles su acceso igualitario a los llamados bienes sociales primarios. Entre estos hay dos que se consideran fundamentales, el acceso a la educación y la cobertura sanitaria. En pura teoría de los derechos humanos, es claro que estos no pertenecen al grupo de los llamados derechos humanos primarios, o civiles y políticos, sino al de los derechos económicos, sociales y culturales, que no son absolutos y que por ello mismo obligan a los Estados solo en los términos en que establezca la legislación positiva. En cualquier caso, la investigación de estas patologías y la asistencia sanitaria a estos enfermos es un deber de justicia, que el Estado tiene que procurar cubrir<sup>19</sup>.

Si desde el punto de vista de la teoría de los derechos humanos es doctrina común que el derecho a la asistencia sanitaria correcta, y por tanto a la investigación de estas patologías, no tiene carácter absoluto y que solo obliga al Estado en la medida en que lo permitan sus recursos, desde las categorías hoy usuales en el mundo de la ética cabe ir algo más allá, precisando los deberes del Estado en el caso de las enfermedades raras.

John Rawls estableció, a comienzos de la década de los años setenta, tres principios de justicia social que todo sistema público debe cumplir caso de que aspire a que sus decisiones puedan ser tenidas por legítimas<sup>20</sup>. El primero de esos principios es el de máximo sistema de libertades iguales para todos. No es el que más directa aplicación tiene al caso de las enfermedades raras, si bien es claro que la libertad de estas personas se encuentra disminuida como consecuencia de su situa-

ción, de modo que caso de no discriminarlas positivamente, este principio se hallaría claramente conculcado.

Pero los más directamente aplicables a este tipo de patologías son los principios segundo y tercero. El segundo es el que exige igualdad de oportunidades para todos. Esta igualdad suele entenderse como mera libertad de acceso de todos a los cargos, trabajos e instituciones, dando a la expresión un sentido meramente negativo; es libertad de no coacción y de no discriminación negativa en el acceso. Pero es obvio que esa misma definición de la igualdad de oportunidades discrimina ya a unas personas respecto de otras, habida cuenta de que no todos parten con las mismas capacidades, físicas, intelectuales, económicas, culturales, etc. De ahí la necesidad de completar ese segundo principio con otro, el tercero y último, que Rawls llama el “principio de la diferencia”. Este dice que es preciso discriminar positivamente a quienes se encuentran, por razones naturales o sociales, en desventaja ya en el propio punto de partida. Ni que decir tiene que este es el caso de las enfermedades raras. En ellas es de aplicación el llamado “principio maximin”, que consiste en dar más a quien menos tiene, en contraposición a lo que sucede en la sociedad en que vivimos, en la que impera el principio opuesto o “maximax”, que da más a quien más tiene y quita lo que le queda a quien tiene poco. Este principio es conocido hoy con el nombre de “principio de Mateo”, habida cuenta de que se halla reflejado en las palabras de Jesús que cita el evangelista Mateo: “A quien tiene, se le dará, y andará sobrado; mas a quien no tiene, aun lo que tiene le será quitado” (Mt 13,12).

## 6. CONCLUSIÓN

El sistema sanitario es una parte muy importante del sistema social en su conjunto y refleja siempre los problemas que afectan a este. Una sociedad orientada al consumo y que basa su economía en el incremento indefinido de la producción y el consumo, es obvio que discriminará siempre a quienes, por las razones que sean, no resultan rentables desde tal perspectiva. Las enfermedades raras son un típico ejemplo de exclusión y discriminación de principio, que luego se intenta remediar mediante ciertos parches, por lo general siempre insuficientes.

Por eso hay razones para pensar que el problema es estructural y no puede resolverse mediante medidas coyunturales. Desde la publicación del Informe Brundtland del año 1987, sabemos bien que el desarrollo del llamado Primer Mundo es insostenible, de igual modo que lo es el subdesarrollo del Tercero<sup>21</sup>. Las migraciones masivas que están sucediendo en estos mismos días son buena prueba de ello. El Informe Brundtland propuso como solución el “desarrollo sostenible”. Han pasado treinta años desde entonces, y la teoría del desarrollo sostenible sigue siendo, como entonces, solo teoría. ¿Qué hacer, pues?

Mi tesis es que la solución no puede venir de las estructuras políticas, como generalmente se supone, porque estas no son otra cosa que los brazos ejecutores de un sistema social que es, precisamente, el que se busca cambiar. Las estructuras políticas no podrán llevar a cabo más que eso que antes hemos denominado remedios coyunturales. Las propias estructuras expulsarán inmediatamente a los políticos que no procedan así, retirándoles su confianza.

Parece que no cabe otra salida que la revolucionaria. Es lo que estamos viviendo en estos últimos años en Europa. Pero las pretendidas salidas revolucionarias parten de un presupuesto que es de nuevo incorrecto. Se trata de que quieren hacer la revolución desde arriba, de nuevo a través de la acción política. La política, sin embargo, es una mera superestructura. La estructura básica es la sociedad, entendida como el conjunto orgánico de individuos. Y aquí es donde entra en juego la ética. Porque somos todos y cada uno los que, o bien estamos promoviendo con nuestros actos la sociedad del desarrollo insostenible, o bien intentamos, en la medida de nuestras posibilidades, promover el desarrollo sostenible. Uno de sus preceptos básicos dice, sencillamente, esto: todo consumo que no esté claramente justificado debe considerarse injusto e inmoral, ya que supone apropiarse de algo que les falta a los demás, presentes y futuros, y que de algún modo les pertenece. La ética no puede pensar con categorías locales sino globales, universales, por más que nuestros actos hayan de ser siempre locales. De ahí que un principio básico, el auténtico imperativo categórico de la nueva ética, pueda formularse así: “vive frugalmente, piensa globalmente”<sup>22</sup>.

## REFERENCIAS

1. Hipócrates. Epidemias. En: Escritos hipocráticos, Vol. V. Madrid: Gredos; 1989. p. 63.
2. Gracia D. Primum non nocere: El principio de no-maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 1990.
3. Bernard C. Introducción al estudio de la Medicina experimental. En: Clásicos de la Medicina: Claudio Bernard. Madrid: Centauro; 1947. p. 273-4.
4. Popper KR. Lógica de la investigación científica. Madrid: Tecnos; 1962. p. 62, p. 247 y p. 262.
5. Descartes R. Discurso del método. México D.F.: Porrúa; 1984. p. 16.
6. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *New Engl J Med*. 1987; 317: 141-5.
7. Lidz CW, Appelbaum PS. The therapeutic misconception: problems and solutions. *Med Care*. 2002; 40(9 Suppl): V55-63.
8. Beecher HK. Measurement of subjective responses: Quantitative effects of drugs. New York: Oxford University Press; 1959.
9. Gracia D. Investigación clínica. En: Gracia D, ed. Ética y vida: Estudios de bioética. Vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Santafé de Bogotá: El Buho; 1998. p. 77-110.
10. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. 1979, Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html> [Consultado el 12 de enero de 2016].
11. Emanuel EJ, Wendler D, Grady Ch. What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701-11.
12. Wilson TD, Gilbert DT. Affective forecasting. *Adv Exp Soc Psychol*. 2003; 35: 345-411.
13. Kahneman D. Pensar rápido, pensar despacio. Barcelona: Debate; 2012.
14. Kimmelman J, Palmour N. Therapeutic optimism in the consent forms of phase 1 gene transfer trials: an empirical analysis. *J Med Eth*. 2005; 31: 209-14.
15. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psych*. 1982; 5: 319-29.
16. Dal-Ré R, Morell F, Tejedor JC, Gracia D. Therapeutic misconception in clinical trials:

- Fighting against it and living with it. *Rev Clin Esp.* 2014; 214: 470-4.
17. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine.* London: Churchill Livingstone; 1997.
  18. Gracia D. Práctica clínica e investigación clínica. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, eds. *Luces y sombras en la investigación clínica.* Madrid: Triacastela; 2013. p. 41-55. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 6 de octubre de 2015].
  19. Gracia D. ¿Qué es un sistema justo de servicios de salud? Principios para la asignación de recursos escasos. En: Gracia D, ed. *Ética y vida: Estudios de bioética.* Vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Santafé de Bogotá: El Buho; 1998. p. 151-76.
  20. Rawls J. *Teoría de la justicia.* Madrid: Fondo de Cultura Económica; 1978.
  21. Comisión Mundial para el Medio Ambiente y el Desarrollo. *Nuestro futuro común.* Madrid: Alianza; 1988.
  22. Diego Gracia. *Vive frugalmente, actúa globalmente.* ABC. 7 Oct 2015: 3.





2

## Aspectos particulares de la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas

*Teresa Pàmpol y Francesc Palau*

## CONTENIDO

Resumen .....	25
1. Una introducción a las enfermedades raras .....	26
2. La investigación en enfermedades raras y su situación en España .....	26
3. Aspectos a remarcar en la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas .....	27
3.1. La historia natural de la enfermedad, los registros de pacientes y los ensayos clínicos.....	28
3.2. La optimización de los costes .....	30
3.3. La investigación genética/genómica .....	31
3.4. Las colecciones de muestras y los biobancos.....	32
4. El papel de los Comités de Ética de la Investigación. La revisión ética de los proyectos de investigación en enfermedades raras .....	33
5. Conclusión.....	35

## RESUMEN

La investigación biomédica en enfermedades raras se rige por los mismos principios científicos y éticos que la investigación biomédica en general; sin embargo, las características propias de las enfermedades raras les confieren ciertas particularidades que suscitan cuestiones metodológicas y éticas, y que pueden dificultar el proceso de revisión y aprobación de los proyectos por parte de los Comités de Ética de la Investigación. Con el espíritu de ayudar a comprender estas particularidades a todos los implicados, se hace una breve introducción al concepto y características de las enfermedades raras y se aborda el espectacular crecimiento de la investigación en este área y su situación en España. Una vez definido el contexto, se incide en los aspectos a remarcar en la investigación en enfermedades raras y sus implicaciones éticas y metodológicas, básicamente el abordaje de la historia natural de la enfermedad, los registros de pacientes y los ensayos clínicos, la optimización de los costes, la investigación genética/genómica y el valor de las muestras y la información asociada, la frecuente vulnerabilidad de los

participantes, la necesidad de cooperación entre centros y entre países y la investigación en red.

Finalmente, se contempla el papel de los Comités de Ética de la Investigación y la revisión ética de los proyectos de investigación en enfermedades raras, identificando problemas específicos para alcanzar los estándares habituales para la aprobación ética como pueden ser las dificultades en delimitar lo que es práctica clínica de lo que es investigación, el consentimiento informado con visión de futuro y el equilibrio entre anonimato y eficacia de la investigación. La formación de los investigadores en bioética y la de los Comités de Ética de la Investigación en las peculiaridades de la investigación en enfermedades raras, junto con el diálogo con las familias afectadas acerca de su posición sobre valores éticos clave, contribuiría sin duda a agilizar la revisión de los proyectos. Los retrasos comprometen su viabilidad y frenan la investigación lo cual es, en sí mismo, no ético. El sentido de la proporcionalidad es esencial y hacer la investigación más difícil de lo necesario puede desmoralizar a los agentes participantes en la misma.

## 1. UNA INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES RARAS

En Europa, una enfermedad se considera rara (ER), minoritaria o poco frecuente cuando afecta a menos de una persona por cada 2.000 habitantes (prevalencia < 5/10.000).

Otros criterios importantes son su gravedad, incluyendo la elevada mortalidad, su cronicidad con consecuencias debilitantes o discapacitantes. Todos estos criterios hacen que sean necesarios esfuerzos combinados para combatirlos.

Se han identificado alrededor de 7.000 ER, siendo de origen genético el 80%, pero también las hay infecciosas, parasitarias, autoinmunes e intoxicaciones raras. Cada semana aparecen en la literatura médica unas 5 ER nuevas.

Del 6 al 8% de la población mundial está implicada directamente (ellos mismos como afectados) o indirectamente (como familiares) por estas enfermedades, entre los cuales hay 27 millones de europeos. En España o Francia, con 45,2 y 64,5 millones de habitantes respectivamente, unas 50 ER afectan cada una a algunos miles de personas, unas 500 ER únicamente afectan a algunos centenares, los miles de las restantes solo afectan a algunas decenas, por ejemplo: hay unos 10.500-15.000 enfermos de anemia falciforme, 4.000-6.000 de fibrosis quística, 3.500-5.000 con distrofia muscular de Duchenne, 300-500 con leucodistrofias, pero casos de progeria hay menos de 100 en todo el mundo<sup>1</sup>.

El 60% de las ER son graves e invalidantes y tienen un debut precoz, dos tercios debutan antes de los 2 años. Producen dolores crónicos en 1 enfermo de cada 5. En un 50%

de los pacientes, hay discapacidad por déficit motor, sensorial o intelectual con reducción de la autonomía en 1 de cada 3 casos. Las ER afectan al pronóstico vital: un 35% de los afectados mueren antes del primer año de vida, 10% entre los 1 y 5 años, 12% entre los 5 y 15 años, un 50% de las ER no debutan hasta la edad adulta. En muchos casos, pues, afectan a la biografía completa del individuo.

Para los pacientes son muy importantes la rapidez y calidad del diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación, la equidad de acceso al sistema de salud, el soporte social y el acceso a la información. Debido a las carencias en el conocimiento científico y médico, muchos pacientes quedan sin diagnóstico ya que no se es capaz de reconocer las enfermedades.

## 2. LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS

La investigación en ER ha experimentado un crecimiento notable en la última década. Los conocimientos obtenidos sobre sus bases moleculares y fisiopatológicas y el desarrollo de aproximaciones terapéuticas totalmente innovadoras, no solo han contribuido a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los afectados, sino que tienen un gran potencial para su aplicación a las enfermedades comunes. El movimiento asociativo de los afectados ha sido fundamental para dar visibilidad a las ER y que sean consideradas en Europa una prioridad en salud pública. A lo largo de los últimos 15 años se han ido poniendo en marcha actuaciones en este sentido. En Orphanet, el portal pan-europeo de referencia mundial para las ER, se recogen datos de 2.959 laboratorios de investigación y 5.287 proyectos de inves-

tigación sobre 2.381 ER y 3.912 ensayos clínicos sobre 757 ER<sup>2</sup>.

En España, en los años 2002-2006 se organizaron las redes temáticas de investigación cooperativa financiadas por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Ministerio de Sanidad), once de ellas tenían por objetivo las ER.

En 2003 se creó el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del ISCIII (Orden Ministerial SCO/3158/2003 de 7 de noviembre) y en 2006 se puso en marcha el E-RARE del *Consortium European Research Area Network* (ERA-NET) que promueve la cooperación entre organizaciones europeas que financian investigación para generar conocimiento en las ER. También en 2006 se creó el Centro de Investigación Biomédica en Red de ER (CIBERER), un consorcio dependiente del ISCIII, Ministerio de Economía y Competitividad, con más de 80 grupos de investigación y más de 700 investigadores. Su principal objetivo es coordinar y favorecer las investigaciones básica, clínica y epidemiológica, así como potenciar que la investigación que se realiza en los laboratorios llegue al paciente y dar respuestas científicas a las preguntas nacidas de la interacción entre médicos y enfermos.

España participa, asimismo, en el *European Project for Rare Diseases National Plan Development* (EUROPLAN), que promueve y acompaña el desarrollo y la adopción de Planes Nacionales Estratégicos para ER, incluyendo la investigación, en los países miembros de la Unión Europea, sobre la base de una política común y un marco legal y también en el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (*International Rare Diseases Research Consortium*), un consorcio que agrupa agencias

financiadoras e investigadores, cuyo objetivo es alcanzar para 2020 el desarrollo y autorización de 200 terapias para ER y pruebas diagnósticas para la mayoría de ellas.

En la investigación sobre calidad de vida de los afectados, cabe destacar el Proyecto Europeo BURQOL-RD (2010-2013), coordinado por la Fundación Canaria de Investigación y Salud, cuyo objetivo era establecer el impacto de las nuevas políticas sanitarias en el campo de las ER, mediante la cuantificación de las cargas económicas y calidad de vida relacionadas con la salud para los pacientes y sus cuidadores desde una perspectiva macrosocial y el Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras de Burgos, creado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Otra iniciativa orientada en este sentido es la reciente creación por FEDER del Observatorio de Enfermedades Raras.

### 3. ASPECTOS A REMARCAR EN LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS Y SUS IMPLICACIONES ÉTICAS

Desde la perspectiva de la investigación biomédica, las ER comparten elementos y problemas con otros ámbitos de la biomedicina, como los que afectan a los recursos humanos y la financiación de proyectos disponibles por los grupos de investigación, o al reconocimiento de su importancia por la sociedad, la administración y el sector productivo sanitario<sup>3</sup>. Sin embargo, por sus características de ser individualmente poco frecuentes y, al mismo tiempo, conformar un grupo muy amplio de trastornos que, aun siendo diferentes, comparten aspectos de salud pública, atención sanitaria, atención social y necesidad del

fomento de la investigación y formación, las ER constituyen un paradigma de actuación necesaria de la medicina del siglo XXI<sup>4</sup>. También los principios de la bioética son aplicables por igual a la investigación en ER que en cualquier otro campo de la investigación científica. Pero las características específicas de las ER descritas en la introducción implican peculiaridades que deben mover a una reflexión ética por los investigadores y también por los Comités de Ética de la Investigación (CEI) que emprenderán el proceso de revisión de los proyectos de investigación. Es importante que los clínicos, las entidades financiadoras de proyectos de investigación y ensayos clínicos, los directores de revistas científicas, pacientes y familias, sean conscientes de los valores éticos clave a los que se debe dar el peso debido en los proyectos de investigación y participen en el diálogo responsable que debe promover el reconocimiento y confianza de la sociedad en la honestidad de la investigación y sus beneficios solidarios.

Aspectos a remarcar en la investigación en ER son: la necesidad de aproximaciones metodológicas específicas y la optimización de los costes; el valor de las muestras biológicas y de la información asociada; la frecuente vulnerabilidad de los participantes en las investigaciones; la investigación interdisciplinaria; la necesidad de cooperación entre centros y entre países y la investigación en red.

### 3.1. La historia natural de la enfermedad, los registros de pacientes y los ensayos clínicos

#### *Historia natural*

La historia natural (HN) de la enfermedad es la descripción del patrón de progre-

sión de la enfermedad a lo largo del tiempo y los procesos vitales que acontecen en el individuo enfermo.

Igual que en cualquier enfermedad el conocimiento de la HN es importante para entender el impacto social y económico en el individuo, el sistema de salud y la sociedad en general; para poder evaluar los beneficios derivados de una intervención, en comparación con la HN de los no tratados; para diseñar intervenciones de cara a los diferentes tipos de prevención, y para el diseño y evaluación de ensayos clínicos<sup>5</sup>.

Las dificultades en el conocimiento de la HN de las ER derivan de su baja prevalencia, la disponibilidad de pocos pacientes por centro, la recolección de datos no estandarizados, la heterogeneidad genética y otros factores que introducen variaciones en el curso clínico, como genes modificadores, factores epigenéticos, celulares y medioambientales. Asimismo, pueden existir formas de debut infantil y de debut adulto. La HN a menudo se ha de establecer empleando diversos estudios de poblaciones, revisiones de la literatura y revisiones retrospectivas, y requiere el fomento y desarrollo de proyectos de investigación que la aborden con carácter prospectivo.

#### *Los registros de pacientes*

El conocimiento de la HN se puede mejorar estableciendo registros de pacientes que son además un recurso muy valioso para reclutar pacientes para la investigación en general y para los ensayos clínicos. En el Informe de Actividades de Orphanet de 2014<sup>2</sup> se recogen 651 registros de pacientes con ER. También hay registros de tipo poblacional para obtener información epidemiológica que permita el desarrollo de políticas sociales sanitarias y de

investigación. En España, el IIER del ISCIII inició conjuntamente con las Comunidades Autónomas el registro de ER con el soporte del proyecto Consorcio Internacional de Investigación en enfermedades raras. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Proyecto de Real Decreto de creación y regulación del Registro Estatal de ER y su integración en el Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud<sup>6</sup>, que le da soporte legal y normativo. En él se contempla el tratamiento y cesión de datos sin necesidad de contar con el consentimiento del interesado, siempre que se cumplan los requisitos recogidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos y su reglamento, en tanto que es un registro de carácter administrativo y establece que su gestión podrá encomendarse al ISCIII a través del IIER.

La información clínica almacenada en los registros es una herramienta fundamental para la investigación biomédica. Hasta hace pocos años la creación y uso de registros apenas tenía limitaciones, pero las leyes actuales conceden una importancia creciente a la protección de los datos de carácter personal. Adicionalmente, tanto la creación como el uso de registros preexistentes o de la historia clínica con finalidades de investigación también tienen requisitos éticos que se han de satisfacer, por lo cual los proyectos de investigación que creen registros de pacientes o que empleen registros preexistentes se han de someter a la revisión y aprobación por el CEI. La evaluación del CEI será especialmente importante cuando la investigación requiera el manejo de datos de carácter personal<sup>7</sup>. Los elementos a considerar para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica se encuentran resumidos en la Tabla 1.

### ¿Qué hay de diferente en un ensayo clínico sobre ER?

Hay diferencias y estas incluyen las dificultades para reclutar a los pacientes, que quizás tendrán que residir en países diferentes –con regulaciones legales diferentes según los países– y el hecho de que a menudo los participantes son sujetos vulnerables (menores de edad o personas con discapacidad intelectual) y, por lo tanto, la decisión de participar la tendrán que tomar los padres o representantes legales. En las ER que tienen un curso progresivo fatal los ensayos aleatorizados con placebo son muy difíciles de aceptar, y a veces los padres incluso están dispuestos a aceptar riesgos superiores al mínimo (véase capítulo 9). En ocasiones en que se comparan opciones terapéuticas, en un EC doble ciego, por definición, existe la incertidumbre de qué medicamento es mejor. Los padres, si decidieran participar, deben asumir la incertidumbre y que será la aleatorización la responsable del tratamiento que recibirá su hijo. Por ello, a veces pueden decidir no participar; la investigación oncológica pediátrica es un ejemplo de ello<sup>8</sup>. La información que se da es crítica y se ha de adecuar a las necesidades del paciente/ padres. La cooperación entre participante e investigador se ha de construir sobre las bases del respeto, lealtad y fidelidad.

Otro aspecto relevante es la necesidad de trabajar con un tamaño muestral pequeño<sup>9</sup>, debido a las dificultades de reclutamiento por la baja prevalencia de la enfermedad y también porque el ensayo implique riesgo significativo o la participación de individuos vulnerables. En estos casos el CEI valorará la justificación de que el número de sujetos reclutados sea el mínimo requerido para

**TABLA 1. Elementos a tener en cuenta para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica en base a consideraciones éticas<sup>(7)</sup>.**

<b>Justificación</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertinencia científica y utilidad social</li> <li>• Datos a recabar en función de los fines de la investigación</li> </ul>
<b>Organización</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institución pública o privada que lo acoja y custodie</li> <li>• Documento o protocolo de creación del registro</li> <li>• Responsable del tratamiento de datos, del control de calidad y de las medidas de seguridad</li> </ul>
<b>Confidencialidad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La información de salud que contenga datos de carácter personal solo será manejada por personal sujeto al deber de secreto</li> <li>• Se habilitarán medidas para evitar la quiebra de confidencialidad</li> </ul>
<b>Validez científica y utilidad social de los proyectos que utilicen el registro</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolo de investigación bien fundamentado, metodológicamente correcto</li> <li>• Especificar los datos que se van a recoger</li> <li>• Equipo competente, definición de sus responsabilidades</li> </ul>
<b>Consentimiento informado</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• De todos los participantes para su inclusión, y para el uso y cesión de sus datos</li> <li>• Datos de menores o incapaces: requiere consentimiento de los padres o responsables legales y justificación de la necesidad</li> <li>• Solo en circunstancias excepcionales podrá prescindirse del consentimiento si lo autoriza el Comité de Ética de la Investigación</li> <li>• Los participantes tienen derecho a retirar su consentimiento</li> <li>• En el contacto con los participantes antes y durante la investigación, el investigador debe minimizar el riesgo de daños y tener un plan para afrontarlos</li> <li>• Las colecciones de datos anónimos y los registros anonimizados no requieren consentimiento para su uso y cesión.</li> </ul>
<b>Casos especiales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registros históricos</li> <li>• Registros que contienen datos de personas fallecidas</li> <li>• Registros epidemiológicos</li> <li>• Registros de carácter administrativo</li> <li>• Historia clínica como un registro que contiene datos de carácter personal</li> </ul>

obtener resultados científicamente útiles y los investigadores deberán aportar el cálculo del tamaño muestral.

### 3.2. La optimización de los costes

A menudo los estudios están limitados también por los costes. Por lo tanto, la

elección del ensayo que tiene por objetivo principal probar la eficacia o seguridad del tratamiento ha de maximizar también la probabilidad de encontrar los mecanismos verdaderos causantes de la enfermedad, ya que esto tiene un impacto importante sobre la efectividad del ensayo. Hay diseños que lo pueden favorecer, a menudo ensayando con más profundidad con pocos individuos que con muchos superficialmente (véase capítulo 7)<sup>10</sup>.

### 3.3. La investigación genética

Se estima que un 80% de las ER tienen una base genética y, por lo tanto, muchos de los proyectos de investigación sobre ER incluyen pruebas genéticas y diseños que emplean las tecnologías de nueva generación de secuenciación masiva.

La información genética corresponde al tipo de información personal más sensible, puede tener características predictivas e identificativas y trascender la información sobre el entorno familiar y a veces el comunitario. Sin embargo, la corriente actual recogida en recomendaciones de distintos organismos y sociedades<sup>11-16</sup> es que se ha de abandonar el excepcionalismo genético: “La información genética forma parte del espectro completo de información sanitaria y no constituye, como tal, una categoría aparte. Todos los datos médicos, incluidos los genéticos, merecen en todo momento los mismos niveles de calidad y confidencialidad, tanto en el marco asistencial como de investigación”<sup>11</sup>.

Es necesario distinguir entre los estudios genéticos que se usan en la práctica clínica (se llamarán “pruebas genéticas” en este texto a las que se usan en clínica para diagnóstico) y los estudios de aplicación en investigación.

Para diferenciar ambos tipos conviene recordar que una prueba diagnóstica tiene por objeto principal confirmar o descartar una enfermedad y ayudar al manejo de la enfermedad y se debe realizar en un contexto clínico y por profesionales y centros acreditados al respecto. Por el contrario, la investigación se realiza en contextos múltiples y por parte de distintos profesionales, su objetivo es validar hipótesis y crear conocimiento, aunque esto pueda eventualmente repercutir también sobre la salud del participante en la investigación.

Existen recomendaciones y declaraciones acerca del uso de las pruebas genéticas y de la información que con ellas se obtiene en el ámbito internacional<sup>17</sup> y en la Ley de Investigación Biomédica (LIB) que regula igualmente tanto las pruebas diagnósticas como los estudios de investigación.

Cuando un proyecto de investigación contiene estudios genéticos, debe contemplar las necesidades de consejo genético, la protección de los individuos vulnerables, el destino final de las muestras (destrucción, incorporación a una colección o a un biobanco), establecer un plan de revelación de los hallazgos inesperados basado en consideraciones técnicas y éticas<sup>18,19</sup> y reflejar en el consentimiento informado (CI) los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores.

Si en el proyecto participan diversos grupos de investigación nacionales o internacionales, deberá quedar claramente establecido cómo se comparten las muestras y los resultados y la custodia de los datos genéticos. Los investigadores tendrán en cuenta los códigos de conducta internacionales para compartir datos en la investigación genómica<sup>20</sup> y las buenas prácticas en investigación en general<sup>21,22</sup>.

Merece especial consideración el hecho de que la investigación genética es frecuentemente familiar por ser fundamental para entender la etiología genética y ambiental de la enfermedad. La identificación y reclutamiento de los participantes plantea conflictos de valores debido a la tensión entre la protección de la privacidad de los participantes y la necesidad de conseguir una cohorte adecuada para promover una investigación de calidad<sup>23</sup>. El método de reclutamiento y la forma de contactar debe formar parte del protocolo de investigación, los investigadores deben informar a los participantes potenciales de cómo se obtuvo información acerca de ellos y qué pasará con esta información si deciden no participar<sup>23</sup>. El proceso debe ser sensible al hecho de que algunos individuos de las familias con riesgo genético podrían no tener conocimiento previo de su posible condición de persona con riesgo de tener o transmitir la enfermedad y debe evitarse que la persona contactada experimente o perciba una presión indebida para participar<sup>23</sup>.

En la investigación en red sobre ER a menudo participan grupos que pertenecen a instituciones no sanitarias y emergen aspectos como la realización de pruebas genéticas fuera del ámbito sanitario, la política de la calidad, las garantías de protección de datos y el deber de secreto, que incluye la protección y archivo de los CI. Cuando la investigación se realiza en una institución sanitaria, el tratamiento de datos únicamente se realiza por parte del personal sanitario sometido al deber de confidencialidad y secreto profesional (Ley 14/2002 de Autonomía del Paciente y derechos y deberes en materia de información y documentación clínica). En los documentos de CI para la investigación genética debe quedar claramente

establecido que se trata de investigación y no de una prueba diagnóstica. Por tanto, los resultados que se obtengan no estarán sometidos a los mismos requerimientos de calidad y de validación que los obtenidos de las pruebas diagnósticas, si bien la información podría ser útil para el participante y para la familia. El CEI que revise el proyecto debe asegurarse de que el CI también recoge los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores, los términos de la participación y la comunicación de resultados, tanto a los participantes como, en su caso, a los familiares. No obstante, es frecuente que los investigadores de las instituciones científicas, una vez finalizado el proyecto, mantengan la realización de los estudios genéticos en activo y la colaboración con los clínicos de las instituciones sanitarias, y es entonces cuando se plantean situaciones más arriesgadas porque de hecho podrían estar actuando como laboratorios clínicos asistenciales, sin cumplir la normativa administrativa autonómica y obtención de permisos para realizar actividad sanitaria y, por lo tanto, los investigadores pueden incurrir en vulneraciones legales y, en caso de error diagnóstico, tampoco tendrían la protección que tienen los profesionales que trabajan en el ámbito sanitario. En el Reino Unido, una vez finalizado el proyecto, el CEI ha de considerar si estaría indicado someter la prueba al Comité Director de la Red de pruebas genéticas del Reino Unido (*UK genetic testing network steering committee*) para la aprobación de su uso en los servicios clínicos.

### 3.4. Las colecciones de muestras y los biobancos

Los biobancos representan, hoy en día, un universo de posibilidades para la investi-

gación biomédica y la tecnología avanza tan rápidamente que se hace difícil pronosticar todo el potencial que tendrán los biobancos en el futuro.

En el Informe de Actividades de Orphanet de 2014<sup>2</sup> se mencionan 137 biobancos sobre ER y un elevado número de proyectos de investigación incluyen la creación de un biobanco. En España, en las redes temáticas de investigación cooperativa y el CIBERER los biobancos distribuidos han sido y son un objetivo.

Afortunadamente, hoy en día los hospitales, al pedir el consentimiento para la realización de pruebas genéticas, suelen solicitar también un CI para el uso en investigación de las muestras remanentes de los procesos asistenciales, existiendo modelos publicados para ello<sup>24</sup>.

Algunos aspectos de interés son la redacción del CI con visión de futuro para no limitar necesariamente el progreso científico, las consideraciones sobre el trabajo con muestras de fallecidos que puede ser necesario en los estudios familiares con ER, la petición de permiso en el CI para utilizar las muestras después de la muerte y, en el caso de los menores, tener en consideración que fueron los padres quienes firmaron el CI y para respetar su autonomía sería óptimo recontactar con ellos cuando alcancen la edad de consentir (los sistemas de información de los biobancos pueden tener alarmas que avisen al respecto)<sup>25</sup>.

Cuando en un biobanco existen muy pocas muestras de pacientes con una ER concreta, incluso muestras de un único paciente, y las solicitan diversos investigadores, puede ser difícil decidir a qué grupo de investigación se cede la muestra. En caso de conflicto, el comité científico del biobanco

puede asesorar respecto a las prioridades de cesión<sup>15</sup>.

Dada su relevancia, el tema es extensamente tratado en el capítulo 3.

#### **4. EL PAPEL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN. LA REVISIÓN ÉTICA DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS**

En la investigación sobre ER, al igual que en cualquier otro campo de la ciencia, el protocolo de investigación ha de tener validez científica y utilidad social, ha de estar bien fundamentado, debe ser metodológicamente correcto y desarrollado por un equipo competente, identificándose claramente las responsabilidades del investigador principal y del resto del equipo. El CEI revisa en primer lugar estos aspectos y a continuación el cumplimiento de las normativas legales y de los estándares éticos exigibles. El respeto por los principios de integridad científica (honestidad, objetividad, independencia, imparcialidad, deber de cuidado para las personas y para los animales si el diseño los incluye), la observancia de los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores han de quedar claramente reflejados en el proyecto y muy especialmente en el documento de CI. La protección de la confidencialidad y de los datos, la transferencia de datos y de muestras entre distintos grupos de investigación si el proyecto es en red y el destino de las muestras y la información asociada serán otros aspectos a revisar en profundidad.

En apartados anteriores se han considerado peculiaridades relevantes de la investigación en ER que pueden dificultar el proceso de revisión ética y, por lo tanto, retrasar

la aprobación por el CEI, comprometiendo la viabilidad del proyecto y frenando la investigación, lo cual sería en sí mismo no ético. El sentido de la proporcionalidad es esencial y hacer la investigación más difícil de lo necesario desmoraliza.

La formación en bioética de los investigadores, la formación de los propios CEI en las peculiaridades de la investigación acerca de las ER y también la investigación sobre las actitudes de las familias con ER acerca de su posición sobre valores éticos clave contribuiría sin duda a mejorar y agilizar la revisión de los proyectos. En nuestro país quizás todavía hay poco diálogo en este sentido, por lo cual vale la pena considerar la experiencia del Grupo de Interés en Genética. Parque de Conocimiento en Genética de Oxford y el Centro Ethox (*Genetic Interest Group. The Oxford Genetic Knowledge Park and the Ethox Centre*) de Reino Unido<sup>26,27</sup>.

Este grupo de trabajo pone de manifiesto las dificultades en delimitar lo que es práctica clínica de lo que es investigación, las dificultades para que muchos estudios, especialmente genéticos, alcancen los estándares habituales para la aprobación ética y tres problemas específicos: CI, anonimato y metodología, que los CEI deben tener especialmente en cuenta en la revisión ética.

A menudo es difícil una distinción inequívoca entre práctica clínica e investigación, por lo menos en la investigación genética, sin embargo es necesario hacer esa distinción ya que la relación médico/paciente es distinta de la relación investigador/participante y los deberes y derechos, y la regulación legal son también distintos. En un extremo se encuentra la búsqueda de mutaciones en genes identificados como

responsables de la enfermedad con métodos validados en cuanto a su calidad (validez analítica y clínica) en un paciente y su familia para llegar a un diagnóstico y en un entorno sanitario, solicitado por un clínico que ayudará a interpretar los resultados y al manejo del paciente en el contexto de la enfermedad que sería de hecho práctica clínica; en el otro extremo, cuando se pretende realizar una búsqueda de causas aún no probadas (identificación de nuevos genes o mecanismos mutacionales, interpretación de la patogenicidad de cambios observados) y los individuos objeto del estudio van más allá de la familia, incluyendo otros individuos afectados no relacionados familiarmente, se reclutarán activamente nuevos participantes y debe considerarse que se quiere emprender una investigación sujeta a revisión por un CEI.

Uno de los problemas será la validez del CI para participar en la investigación ya que los CEI suelen exigir que sea específico en sus objetivos y acotado en el tiempo ("cerrado"), es decir, que las muestras sean usadas con un propósito detallado y periodo de tiempo definidos previamente, lo cual puede ser difícil y, por otra parte, no deseable para favorecer al máximo la investigación. La validez del CI requiere que este sea voluntario, informado y otorgado de manera competente. Con el soporte adecuado el participante puede alcanzar una comprensión de la naturaleza de la investigación y de su participación en la misma suficiente para decidir de forma razonada si consiente en participar o si rehúsa hacerlo sin ser objeto de presión alguna. Esta prueba de verdadera validez del CI es la que deberá buscar el CEI. Hay que tener en cuenta que el proceso de la obtención del

CI puede ser operativamente complicado. Las familias con ER a menudo no viven en una misma área, pero comparten el deseo de que la enfermedad familiar se diagnostique y el consentimiento siempre que sea aceptable es bueno que sea abierto (véase el capítulo 9). Recontactar para pedir nuevos CI es una carga para el proyecto de investigación y para la familia. Las familias tienen experiencia de primera línea en la enfermedad y están muy motivadas, a menudo no quieren una información abrumadora, por lo que se ha de ser muy cuidadoso al ofrecerla y por supuesto no esconder nada importante, pero cuanto más concisa mejor.

En investigación son muy importantes la confidencialidad y la preservación del anonimato de los participantes, pero en muchos estudios el pequeño número de familias afectadas y de investigadores trabajando en una enfermedad concreta hace difícil mantener el anonimato. El CEI puede obviar la preservación del anonimato si esta es irreal, indeseable o contraria al deseo de los individuos participantes en la investigación. Hay que buscar el equilibrio entre anonimato y eficacia de la investigación, proteger a los familiares que no quisieron participar en la misma y ser muy cuidadosos cuando se publiquen los resultados en anonimizar de manera efectiva los hallazgos que puedan afectar a los participantes.

## 5. CONCLUSIÓN

Las ER implican a menudo severas discapacidades y muertes prematuras por lo cual hacer buena investigación y no impedir la innecesariamente es un imperativo moral. Los avances tecnológicos se suceden sin cesar y a gran velocidad por lo que no se puede

planificar o incluso conceptualizar cómo será la investigación futura ni los desafíos éticos que planteará. La voluntad de protección de los principios éticos aceptados en nuestra sociedad podrían llegar a generar normativas o interpretaciones muy estrictas. Así, por ejemplo, en nombre de la protección de datos, se podría llegar a frenar la construcción de bases de datos poblacionales que podrían promover rápidamente el conocimiento en ER y ayudar a mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, donar nuestros datos, ADN o muestras sobrantes de procesos asistenciales o de un proyecto de investigación ya finalizado para futuras investigaciones supone un riesgo o coste mínimos y, en cambio, los beneficios para otros pueden ser grandes, lo cual se considera como una obligación moral mínima<sup>28</sup>. Debería darse por lo tanto a los participantes la posibilidad de ejercer su autonomía y poder otorgar CI de amplio alcance, garantizando que la información relacionada con la investigación será manejada de forma segura; el derecho a retirar siempre su consentimiento; y que los nuevos estudios requerirán la aprobación del CEI<sup>29</sup>. Los investigadores deben esforzarse por adquirir conocimientos de ética y preparar su solicitud de revisión por consentimiento, pensando en el futuro y teniendo en cuenta la posición y valores de los pacientes y las familias afectadas y no verlo jamás como un paso para satisfacer un trámite burocrático. El CEI es el marco adecuado para la deliberación sobre conflictos éticos, pero cuanto más experimentado sea, más fluida y fructífera será la revisión; aceptar pertenecer a un CEI implica un compromiso de mantener formación continuada en bioética, comprender la naturaleza de la ética y

trabajar diligentemente. Los retrasos pueden comprometer la viabilidad de un proyecto y frenar la investigación, lo cual sería en sí mismo no ético.

## BIBLIOGRAFÍA

- Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: a bibliographic survey 2014. Disponible en: [www.orpha.net](http://www.orpha.net) [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Orphanet 2014 Activity Report. Disponible en: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2014.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Palau F. Determinants for research on rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5 (Suppl 1): O16. Disponible en: <http://download.eurordis.org/documents/pdf/ecrd/2010/cahier4.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Palau F. Enfermedades raras, un paradigma de la medicina del siglo XXI. *Med Clí (Barc).* 2010; 134: 161-8.
- Posada de la Paz M, de Andrés R, Ramirez A, Baanante I. Concept and methods for the study of natural history of rare disease. E-Rare ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. April 2008. Madrid.
- Proyecto de Real Decreto por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras (Versión 30/4/2015). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/normativa/docs/Rdenfermedadesraras.pdf> [Consultado el 30 de noviembre de 2015].
- De Abajo F, Feito L, Júdez J, Martín MC, Terracini B, Pampols T, et al. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública.* 2008; 82: 21-42.
- Farnell SM. Ethical issues. Medical research: Why trouble the patient for informed consent? *Med Pediatr Oncol.* 2002; 39: 207-9.
- Shein-Chung Chow. Adaptive design methods in clinical trials—a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 11.
- Campbell DD, Porsch RM, Cherny SS, Merello E, De Marco P, Sham PC, et al. Cost effective assay choice for rare diseases study designs (Letter to the editor). *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 10.
- Comisión Europea. McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazeal C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, Lobato de Faria P, et al. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas. Disponible en: [http://www.bioeticaweb.com/wp-content/uploads/2014/07/recommendations\\_geneti\\_es.pdf](http://www.bioeticaweb.com/wp-content/uploads/2014/07/recommendations_geneti_es.pdf) [Consultado el 7 de enero de 2016].
- UNESCO. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos.
- Kääriäinen H, Rantanen E, Hietala M. Summary of the Guidelines for Genetic Counselling. Eurogenetest. Disponible en: [www.eurogenetest.org](http://www.eurogenetest.org) [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
- Pampols T, Terracini B, de Abajo FJ, Feyto L, Martín-Arribas MC, Fernández JM, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública.* 2010; 84: 121-36.
- Abascal M, de Abajo Iglesias FJ, Campos J, Feito L, Herrera J, Júdez J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública.* 2007; 81: 95-112.
- Pampols T, Milà M, Rueda J, Valverde D, Garin N, Vallcorba P, et al. Pruebas genéticas y excepcionalismo genético en la práctica clínica. XXV Congreso nacional de genética humana. Santiago de Compostela, junio 2009.
- Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg, 27 Nov 2008.
- Christenhurz GM, Devriendt K, Dierickx K. Disclosing incidental findings in genetic research: a review of the empirical ethical research. *Eur J Med Genet.* 2013; 56: 529-40.

19. Zawati MH, Van Ness B, Knoppers BM. Incidental findings in genomic research: a review of international norms. *Gen Edit.* 2011; 9: 1-8.
20. Knoppers BM, Harris JR, Tassé AM, Budin-Ljosne IB, Kaye J, Deschênes M, et al. Towards a data shearing of conduct for International genomic research. *Genome Med.* 2011; 3: 46.
21. Bosch X. Safeguarding good scientific practice in Europe. *EMBO Rep.* 2010; 11: 252-7.
22. European Science Foundation. ALLEA. The European code of conduct for research integrity. 2011.
23. Beskow LM, Botkin JR, Daly M, Juengst ET, Soleymani L, Merz JF, et al. Ethical issues in identifying and recruiting participants for familial genetic research. *Researchreview.* *Am J HumGenet.* 2004; 130A: 424-31.
24. Pampols T, Rueda J, Milà M, Valverde D, Garín N, Vallcorba I, et al. (Comisión de Ética de la AEGH). El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. *Diagn Prenat.* 2013; 24: 46-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diapre.2012.05.001> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
25. Hens K, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Children biobanks and the scope of parental consent. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 735-9.
26. Parker M, Ashcroft R, Wilkie AO, Kent A. Ethical review of research into rare genetic disorders. *BMJ.* 2004; 329: 288-9.
27. Genetic Interest Group. The Oxford Genetic Knowledge Park and the Ethox Centre. Research and rare genetic differences – Frequently asked questions. Disponible en: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/GIG-OGKP.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
28. Savulescu J. Bioethics: why philosophy is essential for progress. *J Med Ethics.* 2015; 41: 28-33.
29. Hansson MG, Dillner J, Bartram CR, Carlson JA, Helgesson G. Should donors be allowed to give broad consent for future biobanc research? *Lancet Oncol.* 2006; 7: 266-9.



3

## Manejo de muestras y datos en la investigación de las enfermedades raras: Biobancos

*María Concepción Martín y Javier Arias*

## CONTENIDO

Resumen .....	41
1. Introducción .....	42
2. Los biobancos del siglo XXI en Europa y en España .....	42
3. Los principales problemas ético-legales .....	44
4. La propiedad de las muestras .....	46
5. El consentimiento informado .....	47
6. La confidencialidad y la privacidad .....	50
7. La cesión/el acceso a los datos y consentimiento .....	51
8. Los beneficios, la información de los resultados .....	53
9. La gobernanza .....	53
10. Conclusión .....	54

## RESUMEN

En la actualidad los biobancos son un pilar fundamental, tanto para la investigación genética y epidemiológica en enfermedades raras, dada su baja frecuencia y heterogeneidad, como para facilitar el desarrollo de medicamentos huérfanos.

Los biobancos generales, y sobre todo los relacionados con las enfermedades raras, proporcionan el acceso a muestras limitadas, sometidas a adecuados estándares de calidad y trazabilidad, y hacen posible la colaboración a través de redes globales para compartir este material biológico, usualmente escaso en lo que respecta a las enfermedades raras.

La recogida, almacenamiento y utilización en investigación de estas muestras plantea preocupaciones sobre la manera de garantizar su correcto uso, de acuerdo con los principios éticos y buenas prácticas, además de asuntos socio-políticos relacionados con la percepción y la aceptación de los biobancos por parte de la sociedad.

Existen tres aspectos que, apoyándose en estos principios, determinan en gran

medida tanto las posibilidades de cesión y el acceso a las muestras por los investigadores, ya sea por los que las obtuvieron como por otros investigadores nacionales o internacionales interesados en ellas, como su posible uso (tipo de investigación a realizar). Estos aspectos son: el tipo de consentimiento otorgado por el participante (amplio o limitado), el régimen de almacenamiento/custodia de las muestras –sea proyecto concreto, colección de muestras o biobanco– y, por último, el proceso de revisión externa y aprobación por el comité de ética de la investigación correspondiente, que evalúa la investigación a realizar, velando por los derechos de los participantes y por los comités de ética y científico del biobanco.

Además, existen otros retos sociales sobre los que se está debatiendo en la comunidad científica, como son la protección de la privacidad-confidencialidad de las muestras y datos, la propiedad de las muestras, la distribución de beneficios derivados de su uso y su gobernanza.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las nuevas posibilidades que ofrece la investigación genómica han promovido la creación de biobancos a gran escala de material biológico humano y datos asociados, tanto a nivel local, como nacional e internacional. En España, la normativa vigente<sup>1,2</sup> establece dos regímenes diferentes de almacenamiento de muestras con fines de investigación: el régimen de colección y el régimen de biobanco, cuyas características se muestran en la tabla 1.

El valor científico de los biobancos se ha tornado progresivamente más evidente, ya que la recopilación a gran escala de muestras y datos, tanto de pacientes como de personas sanas, presenta un potencial considerable para mejorar el conocimiento de la historia natural de las enfermedades, su diagnóstico y su tratamiento, así como para promover el desarrollo de fármacos dirigidos a grupos específicos de pacientes en el contexto de la medicina personalizada<sup>3-6</sup>. Los biobancos de enfermedades raras (ER) se enfrentan a desafíos específicos vinculados al escaso tamaño de las poblaciones y a las variantes entre los subtipos de enfermedad. Esto hace que la cooperación, tanto a nivel nacional como internacional, sea fundamental para compartir estos recursos limitados y reunir colecciones de tamaño suficiente que permitan el análisis de variantes genéticas raras, por ejemplo.

Los conceptos de calidad y orden en la definición de biobanco que hace la Ley de Investigación Biomédica (LIB)<sup>1</sup> implican ineludiblemente una cierta información asociada a las muestras almacenadas, al tiempo que, para dicha norma, lo que define una muestra es la información genética que alberga. Por tanto, asistimos a una evolución

del previo concepto simplista de biobanco, concebido como mero almacén de muestras, hacia un protagonismo tanto de la información asociada a las mismas como la que podría generarse a partir de aquellas. Esto origina, que, en opinión de los autores, sea difícil el separar el concepto actual de biobanco del de registro de datos, en particular de datos genéticos.

La gestión de biobancos y registros plantea temas éticos comunes, y las diferencias entre unos y otros se encuentran básicamente ligadas a los riesgos inherentes a la etapa de obtención de las muestras. Estos registros, que no necesariamente llevan asociada la recolección de muestras, pueden ser una fuente potencial de donantes para los biobancos y facilitar el reclutamiento de pacientes y/o familias afectos para el desarrollo de ensayos clínicos<sup>5-10</sup> y otro tipo de investigaciones.

## 2. LOS BIOBANCOS DEL SIGLO XXI EN EUROPA Y EN ESPAÑA

En los últimos 10-15 años, los avances en tecnologías tales como la de secuenciación del genoma, han conducido a un auge de la epidemiología genética y otras disciplinas dependientes del análisis de un gran número de muestras, propiciando la creación de biobancos tanto poblacionales, como de enfermedades específicas, entre ellos el Eurobiobank, el primer biobanco europeo de ER<sup>11</sup>. En la actualidad hay más de 120 biobancos de ER registrados que pueden ser consultados en la base de datos de Orphanet<sup>12</sup>.

La visión dentro de Europa ha sido vincular en lo posible los biobancos potenciando una infraestructura paneuropea como medio para favorecer la investigación e innovación biomédica en el continente. A través de la

**TABLA 1. Características de las colecciones de muestras y biobancos para fines de investigación biomédica<sup>1,2</sup>.**

	<b>Colección de muestras biológicas</b>	<b>Biobanco</b>
<b>Definición</b>	Colección de muestras biológicas de origen humano destinadas a la investigación biomédica.	Establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una o varias colecciones de muestras biológicas organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, con independencia de que albergue muestras con otras finalidades.
<b>Finalidad</b>	Solo podrán ser utilizadas para la finalidad concreta que conste en el documento de consentimiento, salvo nuevo consentimiento expreso del donante para otra finalidad.	Las muestras podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica en los términos que prescribe la Ley 14/2007 siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.
<b>Titularidad</b>	Persona física (el investigador que solicitó el proyecto que dio origen a la colección).	Persona física o persona jurídica.
<b>Requerimiento de consentimiento</b>	Sí. No puede ser amplio.	Sí. La incorporación de muestras requiere el consentimiento del donante.
<b>Cesión a terceros</b>	No. El uso se restringe a la persona titular de la colección.	Sí. La cesión es universal para los proyectos que hubieran sido previamente aprobados por el CEI correspondiente y que reúnan criterios de validez científica. Debe contar con la aprobación de los comités de ética y científico del biobanco y respetar los límites que hubiera establecido el donante en el documento de CI.
<b>Evaluación ética</b>	Por un CEI.	Por un CEI (el proyecto en el que se utilizarán) y por el comité de ética del biobanco (la cesión a terceros).
<b>Autorización</b>	No es necesaria.	Por la Comunidad Autónoma donde se asiente, o la Administración General del Estado para los Biobancos Nacionales.
<b>Registro</b>	Deben inscribirse en el Registro Nacional de Biobancos.	Deben inscribirse en el Registro Nacional de Biobancos.

*CEI: Comité de Ética de la Investigación; CI: Consentimiento informado.*

Infraestructura de Recursos Biomoleculares y de Biobancos para Investigación<sup>13</sup> se ha desarrollado una red de biobancos que, junto al Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (*International Rare Diseases Research Consortium* –IRDiRC–) y RD-Connect<sup>14</sup>, proporcionan una infraestructura que vincula registros con datos genómicos, bancos de datos genéticos y herramientas bioinformáticas para la investigación en ER. Financiado por el 7º Programa Marco se está desarrollando el *Bio-bankCloud*<sup>15</sup> una plataforma que permitirá a los centros de investigación y a los biobancos disponer de un *software* de código abierto para la digitalización de la información genómica, así como su archivo y análisis.

En España, entre las estructuras que se han generado en estos últimos años y que contribuyen de manera destacada a favorecer la investigación en ER, cabe señalar el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), que integra un número importante de los investigadores de las redes de ER, y la Red Estatal de Biobancos (RetBioh), en la que se incluyen los Biobancos de ER (el biobanco del CIBERER, CIBERER BIOBANK y el del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Bio-NER). El CIBERER BIOBANK centraliza la captación, almacenamiento y cesión de muestras de alto valor biológico para la investigación en ER en España. Otras plataformas relevantes son la Red de Terapia Celular (Red Tercel), dirigida al desarrollo de terapias de patologías raras, y el Banco Nacional de Líneas Celulares.

La recogida, utilización y almacenamiento con fines de investigación de muestras biológicas humanas, debido principal-

mente a los datos de carácter personal asociados, plantea preocupaciones éticas sobre la manera de garantizar el uso correcto tanto de las muestras como de la información<sup>4</sup>, además de otras cuestiones socio-políticas relacionadas con la percepción y la aceptación de los biobancos por parte de la sociedad<sup>13,17</sup>, que han recibido considerable atención en la literatura de los últimos años<sup>18</sup>. En el caso de los biobancos, esta atención se ha producido principalmente porque la investigación relacionada con muestras almacenadas desafía el marco tradicional de garantías de la investigación biomédica y sus requisitos legales<sup>19</sup>.

A continuación analizaremos los principales problemas suscitados en el área de biobancos y los retos a los que se enfrentan (Tabla 2)<sup>17,20,21</sup>.

### 3. LOS PRINCIPALES PROBLEMAS ÉTICO-LEGALES

Los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, que se aplican en términos prácticos a través de normas morales como la valoración de la relación beneficio-riesgo, el consentimiento informado (CI), la no discriminación o la protección de la confidencialidad, aparecen con frecuencia en la literatura sobre la ética de los biobancos<sup>4-6,13,20-26</sup> (Tabla 3). Los biobancos a gran escala han tenido que adaptarse inicialmente a los marcos éticos que se desarrollaron para el uso de muestras en investigación; sin embargo, la puesta en práctica de los requisitos exigibles, por ejemplo para la solicitud del CI, se enfrenta a dificultades importantes en estos casos, concretamente respecto al uso secundario de las muestras y la información a dar al participante en el proceso de consentimiento. Así, mientras

TABLA 2. Desafíos éticos del uso de los biobancos<sup>17,20,21</sup>.

	Consenso	Controversias
Propiedad de las muestras. Aspectos comerciales	La necesidad de elaborar políticas de distribución de beneficios y para tener en cuenta los posibles usos comerciales.	El estatus del material genético: propiedad, participantes, beneficios financieros. Financiación a empresas: proyectos públicos frente a los proyectos privados o semi-privados.
Consentimiento*	Adaptado al caso particular de los biobancos. Posibilidad de retirar su consentimiento.	La información a proporcionar al sujeto, la amplitud/duración, uso secundario de muestras y datos.
Privacidad/ confidencialidad	Relación entre el grado de protección de los datos (anónimo, codificado) y la necesidad de re-contactar con los participantes. Acceso a datos y muestras por parte de terceros.	Determinar el nivel adecuado de identificación de las muestras. ¿Quién puede acceder a los datos y bajo qué condiciones?
Riesgo de discriminación. Riesgo de estigmatización grupal en algunos biobancos poblacionales.	Considerar riesgos de discriminación, al reclutamiento y al interpretar los resultados.	La información a los participantes sobre el riesgo de discriminación y su efecto sobre la tasa de participación.
Acceso a terceros/ compartir los recursos.	Promover la disponibilidad de los resultados científicos a la audiencia más amplia. Facilitar el acceso a muestras y datos para fines de investigación.	Duración del acceso restringido a determinados equipos de investigación. Las condiciones de acceso de los recursos nacionales para los usuarios internacionales.
Diseminación de los resultados/ información a los participantes**	Requisitos de información antes de incorporar muestras en biobanco poblacionales de gran escala. El derecho a saber y no saber: interés clínico, asesoramiento genético e interpretación de los resultados.	Resultados individuales <i>versus</i> generales. Información activa <i>versus</i> “a demanda.”*

.../...

que la regla general<sup>1,2,27,28</sup> exige la solicitud de un CI específico y facilitar información previa de los riesgos y beneficios en el marco

de la investigación, con los biobancos esto no es posible, pues el responsable del biobanco no los puede conocer *a priori*.

TABLA 2. (Continuación) Desafíos éticos del uso de los biobancos<sup>17,20,21</sup>.

	Consenso	Controversias
<b>Gobernanza y supervisión</b>	Supervisión científica y ética independiente y con eficaz control y sanción desde su creación y de modo permanente durante la duración del proyecto.	Tipo de supervisión ética para los proyectos internacionales. Gobernabilidad.
<b>Implicación de la sociedad</b>	Promover y reforzar el diálogo entre los profesionales y la población La población como participante activo en: – la elaboración del marco ético y legal de gobernanza de los biobancos, – el establecimiento de cada proyecto de biobanco poblacional. La participación de las asociaciones de pacientes.	Información, compromiso, consentimiento. Modalidades de participación.

*\*Véase también capítulo 9. \*\*Véase también capítulo 4.*

#### 4. LA PROPIEDAD DE LAS MUESTRAS

El tema de la propiedad de las células y tejidos humanos se ha venido discutiendo intensamente desde el establecimiento de colecciones de muestras biológicas a gran escala, pues desafía el principio ampliamente reconocido de que “el cuerpo humano y sus partes no deben ser, como tales, fuente de lucro”<sup>27</sup>.

La cuestión relativa a la propiedad y el control de material biológico humano varía en diferentes países<sup>22</sup>. El marco normativo español reconoce, por un lado, al donante como “titular” de la muestra en la medida en que los individuos mantienen un cierto grado de control sobre los materiales biológicos y sus datos, principalmente el derecho a retirar o a solicitar la destrucción de la

muestras y los datos asociados. Por otro lado, reconoce como uno de los principios rectores de la investigación biomédica el carácter gratuito de la donación y la cesión de las muestras, por lo que no se reconoce derecho alguno a beneficio respecto a los posibles usos comerciales. Las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito y el papel de un biobanco será actuar como un custodio o depositario administrador de las muestras que garantice su uso adecuado, respetando la voluntad del donante<sup>29</sup>. Este es un aspecto especialmente relevante para los biobancos a gran escala, que han de informar mediante políticas de difusión entre la población general acerca de estos asuntos para establecer un marco de confianza y transparencia que contribuya a favorecer la donación de muestras a los biobancos.<sup>30</sup>

TABLA 3. Principios éticos y normas derivadas en investigación<sup>26</sup>.

Principio de autonomía	Principio de no maleficencia
Respeto a la autodeterminación y protección de aquellos que la tienen disminuida.	Evitar y prevenir el daño, minimizarlo.
<b>Normas del principio de autonomía</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Proceso de consentimiento informado</li> <li>– Decisiones de sustitución (menores, sin capacidad de consentir)</li> <li>– Protección de la privacidad y confidencialidad</li> <li>– Preferencias de los donantes</li> <li>– Derecho de retracto</li> <li>– Derecho a saber/no saber.</li> </ul>	<b>Normas del principio de no maleficencia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Corrección técnica del proyecto</li> <li>– Competencia del equipo investigador</li> <li>– Relación beneficio-riesgo (al menos, no desfavorable)</li> <li>– No discriminación (individuos/comunidades).</li> </ul>
Principio de beneficencia	Principio de justicia
Priorizar el bienestar/maximizar beneficios	Distribución equitativa de beneficios y cargas.
<b>Normas del principio de beneficencia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Compromiso social (solidaridad)</li> </ul>	<b>Normas del principio de justicia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilidad social de la investigación</li> <li>– Selección equitativa de la muestra</li> <li>– Protección especial de grupos vulnerables</li> <li>– Conflictos de intereses</li> <li>– Previsión de compensación por daño.</li> </ul>

## 5. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

La doctrina del CI requiere que los donantes lo ofrezcan de modo explícito y específico, una vez haya sido informado. Sin embargo, el cumplimiento de estos requisitos en el contexto de los biobancos presenta problemas que pueden cuestionar la legitimidad del consentimiento. En la medida en que no pueden estar plenamente informados de todos los futuros proyectos que podrían llevarse a cabo con sus muestras, los donantes no podrían consentir autónomamente. Igualmente, cuando se aplica la doctrina del CI en el contexto de los biobancos, se está pidiendo al posible donante consentir en investigaciones que pueden afectar a los

intereses y derechos de terceros (piénsese en las posibilidades de análisis genéticos), que no pueden ser ignorados. En el capítulo 9 de este libro se tratan ampliamente los aspectos relacionados con el CI en investigación. En la tabla 4 se detallan los aspectos concretos que deben abordarse en el proceso de obtención del consentimiento para el almacenamiento de muestras con fines de investigación.

Debido a las dificultades para solicitar el consentimiento específico en cada uno de los proyectos en los que vayan a utilizarse las muestras, hay un cierto consenso internacional para adoptar lo que se ha llamado un consentimiento amplio (*broad consent*)<sup>5,17,20,29,31</sup>. En este marco se pueden

**TABLA 4. Información mínima que debe contener el documento de consentimiento informado para la obtención, almacenamiento o conservación y utilización de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica<sup>2</sup>.**

- a) Descripción del proyecto de investigación en el que se vaya a utilizar la muestra o de las investigaciones o líneas de investigación para las cuales consiente.
- b) Identidad de la persona responsable de la investigación, en su caso.
- c) Información sobre las opciones de almacenamiento para su uso futuro en investigación: régimen de biobanco o de colección.
- d) Indicación de que el biobanco y la persona responsable de la colección o proyecto de investigación tendrán a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice la muestra.
- e) Beneficios esperados del proyecto de investigación o del biobanco.
- f) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de re-contactar.
- g) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación.
- h) Indicación de que la muestra o parte de ella y los datos clínicos asociados o que se asocien en el futuro a la misma serán custodiados y en su caso cedidos a terceros con fines de investigación biomédica en los términos previstos en la Ley.
- i) Posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud o la de sus familiares, derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una decisión en relación con su comunicación.
- j) Mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información obtenida.
- k) Derecho de revocación del consentimiento, total o parcial, a ejercer en cualquier momento, y sus efectos.
- l) Posibilidad de incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras.
- m) Renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra.
- n) En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, garantía de acceso a la información sobre la muestra por el sujeto fuente cuando este alcance la mayoría de edad.
- o) Que, de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras, todo ello sin perjuicio de la información que deba recibir por escrito el sujeto fuente antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra.
- p) Las opciones escogidas por el donante deberán figurar en el documento de consentimiento.

utilizar sin consentimiento específico las muestras y datos almacenados en biobancos autorizados, bajo el seguimiento y la supervisión de un comité de ética que velará por el cumplimiento de los requisitos ético-legales.

Este es el modelo adoptado en España, que exige que cada biobanco cuente con dos comités externos, uno ético y otro científico<sup>2</sup>. El problema de la amplitud del consentimiento queda resuelto mediante el régimen particular que define para los biobancos, que permite gran flexibilidad en la utilización de las muestras, sin que pueda considerarse en absoluto un consentimiento “en blanco”<sup>2</sup>. Las garantías que ofrece un biobanco autorizado con este régimen de utilización y/o almacenamiento de muestras (existencia del consentimiento del donante para el almacenamiento, garantía de respeto a las posibles restricciones manifestadas por el donante, supervisión ética y científica del uso para el que se solicitan las muestras, seguridad de las muestras y los datos, mayor eficiencia en el uso de recursos, etc.) satisfacen los requisitos éticos más exigentes y proporcionan seguridad jurídica al investigador.

Las posibilidades de uso de muestras identificables, previamente almacenadas, con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente ha supuesto un amplio debate en la implantación de los requisitos establecidos en la normativa<sup>1,2</sup>. Este aspecto es particularmente importante para colecciones históricas de ER donde la posibilidad de acceso a conjuntos de muestras y datos es mucho más compleja. La LIB<sup>1</sup> establece, sin embargo, un régimen de excepción, previa valoración de ausencia de riesgos para el donante y potencial beneficio para la sociedad. Así, se permite el uso de

estas muestras, cuando la obtención del CI represente un esfuerzo no razonable (entendiendo por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados), o no sea posible porque el donante hubiera fallecido o fuera ilocalizable y, en todo caso, supeditado al dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación (CEI) que autorizó el estudio<sup>1</sup>.

Otros aspectos de importancia, especialmente relevantes en relación con el almacenamiento de muestras en biobancos y que se han de contemplar en el proceso de consentimiento, son las cuestiones de la cesión a terceros, incluida la posibilidad de cesión y transferencia internacionales, la posibilidad de re-contactar con los donantes en el futuro y el derecho de retracto.

Uno de los requisitos básicos en ética de la investigación es el respeto al derecho de retracto, es decir, la posibilidad de que el participante discontinúe su participación en la investigación en cualquier momento. Tanto los documentos internacionales<sup>21,23,28</sup> de referencia como la mayoría de legislaciones<sup>1,27,32</sup> prohíben que el retracto pueda traducirse en cualquier tipo de consecuencia negativa para el donante, particularmente en lo que respecta a su tratamiento médico. Sin embargo, hay quien entiende<sup>33</sup> que la retirada de muestras o datos podría dañar el valor científico del biobanco. Las políticas que se están llevando a cabo con el fin de balancear los intereses de los participantes y los de la comunidad científica y los biobancos van desde la propuesta de finalización de la participación, pero conservando las muestras y datos anonimizados, es decir, irreversiblemente disociados, a la destrucción de las muestras y, por tanto, el cese del uso de la

información de los participantes en estudios futuros, o bien, combinaciones de ambas. Por ejemplo, el Biobanco del Reino Unido<sup>23</sup> ofrece tres opciones para el ejercicio del derecho de retracto en el documento de CI:

- a) No más contactos: se mantienen los datos y las muestras, pero se interrumpe el contacto con el participante.
- b) No más acceso: se mantienen los datos y las muestras, pero se interrumpe el contacto con el participante, los datos no se actualizan y la conexión con los registros clínicos se eliminan.
- c) No más uso: los datos se destruyen, excepto aquellos que son de dominio público o los que se anonimicen.

En cualquier caso, el donante ha de conocer las posibles limitaciones en caso de retracto en el momento de otorgar el CI.

Un aspecto importante a considerar es el caso de sujetos incapaces de consentir, ya sea por su situación clínica o por ser menores de edad. Estas poblaciones presentan retos éticos importantes, pero no pueden despreciarse los posibles beneficios resultantes de la investigación en patologías que les sean propias, e imposibles de llevar a cabo con otro tipo de muestras. Esto es especialmente importante en la investigación de ER. En cualquier caso, es imprescindible respetar los mecanismos de consentimiento delegado previstos por la LIB<sup>1</sup> para este tipo de circunstancias, así como el requisito ético básico de recabar el consentimiento apropiado en caso de recuperar de la capacidad de consentir o poner a disposición del menor la información disponible y la capacidad de retirar el CI al alcanzar la mayoría de edad.

Las dificultades que el cumplimiento de los requisitos de obtención de CI específico

(autonomía, confidencialidad, privacidad) y las necesidades que se generan en la gestión de los biobancos están planteando en la comunidad internacional nuevos modelos de gestión en los que los valores de solidaridad, utilidad social y gobernanza basada en la información ciudadana y su participación en la toma de decisiones, configuren un nuevo marco de actuación<sup>31</sup>.

## 6. LA CONFIDENCIALIDAD Y LA PRIVACIDAD

La trayectoria de los biobancos a gran escala ha puesto de manifiesto el hecho de que la garantía de absoluta privacidad y confidencialidad no es algo que los investigadores puedan asegurar. La anonimización, si bien no ofrece garantía absoluta, ya que se ha demostrado la posibilidad de reidentificación de algunos sujetos a partir de datos genéticos y otros de dominio público presentes en internet<sup>19</sup>, sigue siendo la mejor garantía para preservar la intimidad y confidencialidad del donante. Sin embargo, el potencial de un biobanco radica en gran parte en la posibilidad de vincular muestras biológicas a los datos clínicos y personales, por lo que la anonimización no es la opción preferida, de manera que la protección de la información es uno de los temas más sensibles en la gestión de las muestras biológicas de los biobancos.

No hay que confundir la anonimización con otros procedimientos más utilizados como la codificación (a veces doble) o la llamada pseudoanonimización (cesión de manera anónima para el investigador), pues las muestras (o datos de salud) codificados se siguen considerando identificables, si no fácilmente, al menos por métodos no irrazo-

nables. Tanto investigadores como potenciales donantes deben tener claras estas diferencias, dado que las implicaciones éticas y legales difieren en cada caso. La comprensión de la noción de dato o muestras identificables es esencial para que cada persona sea capaz de evaluar las posibles consecuencias, individuales o para terceros, de la donación. Se trata además de un elemento clave en la búsqueda de la transparencia y la confianza necesarias para la supervivencia de los biobancos. El personal sanitario y los investigadores juegan un papel fundamental en el esclarecimiento de esta y otras cuestiones durante el proceso de comunicación con los donantes.

A nivel normativo, la LIB<sup>1</sup> ofrece distintas opciones para proteger la privacidad de los donantes y provee definiciones de importancia práctica. Así, define “dato anónimo o irreversiblemente dissociado”, como dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al donante, o porque averiguar dicha asociación exige un esfuerzo no razonable; y “dato codificado o reversiblemente dissociado” como dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa. En todo aquello no previsto específicamente por la LIB, la protección de las muestras y los datos en el contexto de la investigación está sujeta a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>34</sup>. Los datos personales de salud son considerados datos sensibles, lo que implica que su procesamiento requiere el CI de su titular, o un permiso legal, y que se han de aplicar las medidas establecidas por la Ley

de Protección de Datos para garantizar la confidencialidad. Como alternativas al cumplimiento estricto de dichas exigencias están el procedimiento establecido por la LIB para los biobancos<sup>29</sup>, o bien la utilización de datos anónimos.

Si bien la anonimización proporciona la mayor garantía de privacidad, los donantes deberán ser advertidos de la imposibilidad de garantizar absolutamente el anonimato debido a la naturaleza de la investigación y/o posibles avances tecnológicos.

Además de los señalados, hay otros aspectos relacionados con la obligación de mantener la confidencialidad, y especialmente sensibles en la investigación con muestras de donantes con ER, referidos a la información de los resultados, que se tratan en el capítulo 4 de este libro.

## 7. LA CESIÓN/EL ACCESO A LOS DATOS Y CONSENTIMIENTO

El requerimiento de grandes conjuntos de muestras y datos, bien caracterizados, tanto para investigación como para su uso como controles, y la necesidad de optimizar su uso, han puesto en evidencia el valor de la cooperación entre investigadores y biobancos nacionales e internacionales. Aunque, en términos generales, el intercambio de datos y muestras puede ser beneficioso para la investigación relacionada con la salud, resulta de especial importancia para la investigación en ER debido a la escasez de participantes, muestras, datos, recursos e investigadores.

Tal como se ha comentado, siempre que sea posible, y con el fin de maximizar el valor de las muestras, se debería evitar la anonimización, pues no permitiría incorporar nuevos datos de acuerdo con el progreso

de la ciencia o re-contactar a los donantes para, por ejemplo, obtener datos adicionales o comunicarles resultados relevantes para su salud. Esta posición también refleja las opiniones de las asociaciones de pacientes con ER<sup>25,35-37</sup>.

La riqueza de un biobanco está en las posibilidades de cesión de muestras de calidad y datos asociados actualizados. Por ello, la necesidad de re-contactar con los donantes en un tema clave en la investigación con biobancos, aspecto que ha de contemplarse en el proceso de obtención del CI. El respeto a la autonomía del donante obliga a los investigadores o a los responsables de biobancos a solicitar el consentimiento a los donantes para compartir los datos y muestras, así como para futuras actualizaciones de los datos clínicos del donante.

En relación con la posibilidad de cesión a terceros de las muestras almacenadas<sup>2</sup> en el régimen de colección su uso se restringe al investigador que solicitó el proyecto de investigación que dio origen a la colección; la opción de cesión a terceros requiere un nuevo consentimiento del donante para el nuevo proyecto específico. En el régimen de biobanco, la cesión a terceros es universal para aquellos proyectos que reúnan criterios de validez científica, que cuenten con el informe favorable de un CEI y de los comités externos del biobanco y respeten los límites que hubiera establecido el donante en el documento de CI (Tabla 1).

El marco legal de cesión a terceros fuera de las fronteras puede diferir entre países. Sin embargo, esto no ha de constituir un obstáculo si se ha contemplado en el proceso de CI, se cuenta con la preceptiva autorización de la Subdirección General

de Sanidad Exterior de la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior<sup>38</sup> y se aseguran las garantías para el donante mediante la firma de un documento legalmente vinculante que cubra el destino y las condiciones de uso de las muestras y/o los datos que se transfieren (*Material Transfer Agreement*). En lo que respecta a la incorporación de muestras procedentes de otros países, los requisitos observados en la obtención y gestión del CI deben ofrecer como mínimo las garantías previstas en la normativa española<sup>2</sup>.

La incertidumbre sobre los riesgos sociales derivados del registro de información genética ha motivado que se preste especial atención a la cesión de datos genómicos. Así, y debido a las posibilidades de reidentificación de los donantes, los Institutos Nacionales de la Salud norteamericanos han modificado sus políticas de cesión de datos genómicos, exigiendo el CI explícito para la investigación a la que se van a ceder estos datos<sup>39</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, una prerrogativa básica para los participantes de la investigación es la posibilidad de discontinuar su participación en cualquier momento. Sin embargo, en el caso de la cesión de datos a nivel internacional esto se hace realmente difícil, si no imposible en la práctica, cuando los datos y las muestras se comparten con un número importante de investigadores. Es más, los mecanismos que se utilizan para garantizar la privacidad podrían hacer muy difícil a los donantes ejercer el derecho de retracto y el derecho al olvido, y ello debe quedar plasmado de modo claro en el documento de información previa al consentimiento.

## 8. LOS BENEFICIOS, LA INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los temas que se suscitan en relación con la devolución de los resultados relevantes para la salud de los participantes como una forma de compartir beneficios se deben al hecho de que el material biológico humano no solo es valioso desde el punto de vista terapéutico o de las posibilidades de terapia personalizada, sino también porque constituyen una fuente de beneficio económico. Esto plantea la cuestión de si es justificable que los participantes de la investigación donen su material biológico de forma gratuita, así como de posibles mecanismos alternativos de compensación.

Otro aspecto que está estrechamente relacionado es el debate acerca de si los investigadores tienen la obligación de comunicar todos los hallazgos que pudieran ser relevantes para la salud a los donantes. Este tema se trata en profundidad en el capítulo 4.

Este asunto, sin duda, es relevante para los biobancos en tanto que cada vez más las muestras se comparten con investigadores de otros países. En la normativa española<sup>1</sup> se incluye el derecho a ser informado de los resultados y se establece que la comunicación ha de realizarse en el contexto de consejo genético cuando se trate de este tipo de datos. El responsable del biobanco y los CEI deberán garantizar este derecho al donante cuando las muestras y los datos participen en todo tipo de proyecto, incluidos los multinacionales, informando previamente en el proceso de obtención del consentimiento.

## 9. LA GOBERNANZA

El sistema actual de gobernanza de los biobancos se mantiene como un mosaico

heterogéneo que opera a través de directrices, en su mayoría locales, códigos de buenas prácticas y recomendaciones éticas<sup>17</sup> y no está diseñado para trabajar en redes y facilitar el flujo de muestras y datos a nivel global.

Cualquier sistema de gobernanza deberá cubrir aspectos esenciales, la mayoría ya citados a lo largo de este capítulo, que incluyen, entre otros:

1. Medidas para garantizar la trazabilidad y la confidencialidad de las muestras/datos.
2. Medidas para asegurar la calidad científica de las colecciones.
3. Política de comunicación o retorno de resultados a los donantes.
4. Mecanismos de transparencia e información a la sociedad.
5. Procedimientos de transferencia de colecciones y cesión de muestras, incluyendo cesiones internacionales.
6. Mecanismos de supervisión por parte de autoridades o comités independientes.
7. Previsiones ante un eventual cierre del biobanco.

Para hacer factible el trabajo en red falta un marco legal común, desarrollar mecanismos de reconocimiento mutuo de las decisiones de los CEI en los proyectos multicéntricos, establecer organismos asesores que aseguren los intereses de los participantes y la adecuada utilización de los recursos, así como trabajar en la incorporación de la opinión de los donantes. Modelos como los del Banco de ADN y Células Genethon en Francia o el Biobanco de la Clínica Mayo en EEUU, la incorporación de las tecnologías de la información, el uso de la web 2.0 para implicar a los participantes, el concepto de e-gobernanza son algunas de las propuestas más innovadoras debatidas en esta última década<sup>17,40</sup>.

## 10. CONCLUSIÓN

El desarrollo de la investigación genómica y de las tecnologías de la información ha propiciado la creación de biobancos de muestras biológicas y datos a gran escala. En el campo de las ER las muestras disponibles son muy limitadas, lo que ha motivado la creación de biobancos y registros que permitan la investigación en redes, esencial para la identificación de los genes causantes, el estudio de los mecanismos patológicos y el desarrollo de tratamientos.

Los biobancos han tenido que adaptarse al marco ético que se desarrolló para el uso de muestras en investigación, un marco cuyo principal propósito es proteger los intereses de los participantes y asegurar que la investigación se desarrolla de acuerdo con los principios éticos, realizar la evaluación individualizada por parte de un comité de ética, obtener el consentimiento específico y ello, dentro del esquema “un investigador”, “un proyecto”, “una jurisdicción”. Sin embargo, la naturaleza y finalidad de los biobancos hace que la puesta en práctica de los requisitos exigibles se enfrente a dificultades importantes. La evolución de la investigación hacia estructuras basadas en redes, los enfoques tipo *big data*, la creciente reivindicación social, sobre todo por parte de colectivos de pacientes, para tomar parte en los procesos de toma de decisiones en la investigación, plantean nuevos retos al futuro de los biobancos. La búsqueda de posibles soluciones ha de implicar a estructuras paneuropeas e internacionales, así como dar respuesta a las inquietudes de la sociedad.

El CI amplio se ha convertido en una solución práctica para los biobancos, pero sigue siendo polémico dentro de la literatura

bioética, y la regulación actual no facilita el intercambio de muestras de manera eficiente. El reto está en desarrollar modelos de gobernanza viables que, agilizando la investigación, permitan a los individuos controlar el uso de sus datos, a la vez que faciliten la confianza y reconocimiento mutuo entre instituciones y estructuras de diferentes países.

La ordenación de esta complicada relación entre biobancos, sociedad, culturas, economía y política centra el debate en torno a los biobancos, y requerirá la participación de todas las partes implicadas para conseguir la sostenibilidad del sistema y su objetivo principal: contribuir a la mejora del conocimiento de las enfermedades que se traduzca en mejoras de la salud y la calidad de vida de los ciudadanos. Las ER no pueden ser, ni serán, ajenas a esto, sobre todo si nos referimos a las enfermedades ultra-raras.

## REFERENCIAS

1. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE nº 159, de 4 de julio de 2007. p. 28826-48. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley\\_Investigacion\\_Biomedica.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf) [Consultado el 10 de noviembre de 2015].
2. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE nº 290 de 2/12/2011. p. 128434-45.
3. Asslaber M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2007; 6: 193-201.
4. Rubinstein YR, Groft SC, Chandros SH, Kaneshiro J, Karp B, Lockhart NC, et al. Informed consent process for patient par-

- participation in rare disease registries linked to biorepositories. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33: 5-11.
5. Duchange N, Darquy S, d'Audiffret D, Callies I, Lapointe AS, Loeve B, et al. Ethical management in the constitution of a European database for leukodystrophies rare diseases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18: 597-603.
  6. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nat Rev Genet*. 2004; 5: 866-73.
  7. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147: 306-12.
  8. Holland A, Whittington J, Cohen O, Curfs L, Delahaye F, Dudley O, et al. The European Prader-Willi Syndrome Clinical Research Database: an aid in the investigation of a rare genetically determined neurodevelopmental disorder. *J Intellect Disabil Res*. 2009; 53: 538-47.
  9. Bergin P, Sadleir L, Legros B, Mogal Z, Tripathi M, Dang N, et al. An international pilot study of an internet-based platform to facilitate clinical research in epilepsy: the Epi-Net project. *Epilepsia*. 2012; 53: 1829-35.
  10. Rubinstein YR, Groft SC, Bartek R, Brown K, Christensen RA, Collier E, et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB). *Contemp Clin Trials*. 2010; 31: 394-404.
  11. Otlowski M, Nicol D, Stranger M. Biobanks Information Paper. 2010 Disponible en: [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/your\\_health/egenetics/practioners/biobanks\\_information\\_paper.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/your_health/egenetics/practioners/biobanks_information_paper.pdf) [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  12. Graham CE, Molster C, Baynam GS, Busby K, Hansson M, Kole A, et al. Current trends in biobanking for rare diseases: a review. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine*. 2014; 2: 49-61.
  13. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: trends and perspectives. *Pathobiology*. 2007; 74: 206-11.
  14. Thompson R, Johnston L, Taruscio D, Monaco L, Bérout C, Gut IG, et al. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med*. 2014; 29(Suppl 3): 780-7.
  15. BiobankCloud. Disponible en: <http://www.biobankcloud.com/> [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  16. CIBERER BIOBANK. Disponible en: [http://www.ciberer-Biobank.es/index.php?option=com\\_content&view=frontpage&Itemid=1&lang=es](http://www.ciberer-Biobank.es/index.php?option=com_content&view=frontpage&Itemid=1&lang=es) [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  17. Gottweis H, Kaye J, Bignami F, Rial-Sebbag E, Lattanzi R, Macek M. Biobanks for Europe: A challenge for governance: A Report of the Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research. Brussels, European Commission, 2012. Disponible en: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/10\\_Biobanks/biobanks\\_for\\_Europe.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/10_Biobanks/biobanks_for_Europe.pdf) [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  18. Hawkins AK, O'Doherty KC. "Who owns your poop?": insight regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. *BMC Med Genomics*. 2011; 4: 72.
  19. Lunshof JE, Chadwick R, Vorhaus DB, Church GM. From genetic privacy to open consent. *Nat Rev Genet*. 2008; 9: 406-11.
  20. Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Ayme S: Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issue, ownership, return of benefits. A professional perspective. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11(Suppl 2): S88-122.
  21. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J*. 2007; 30: 373-82.

22. Caulfield T, Burningham S, Joly J, Master Z, Shabani M, Borry P, et al. A review of the key issues associated with the commercialization of biobanks. *J Law Biosci.* 2014; 1: 94-110.
23. Knoppers BM, Zawati MH, Kirby ES. Sampling populations of humans across the world: ELSI issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012; 13: 395-413.
24. Grady C, Eckstein L, Berkman B, Brock D, Cook-Deegan R, Fullerton SM, et al. Broad consent for research with biological samples: Workshop conclusions. *Am J Bioeth.* 2015; 15: 34-42.
25. Ludman EJ, Fullerton SM, Spangler L, Trinidad SB, Fujii MM, Jarvik GP, et al. Glad you asked: participants' opinions of re-consent for dbGap data submission. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2010; 5: 9-16.
26. De Abajo FJ. Ética de la investigación clínica con niños: historia, fundamentación y método. En: M de los Reyes López, M Sánchez Jacob, eds. *Bioética y pediatría. Proyectos de vida plena.* Madrid: Ergon; 2010. p. 559-74.
27. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999. p. 36825-30.
28. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/> [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
29. Arias-Díaz J, Martín-Arribas MC, García del Pozo J, Alonso C. Spanish regulatory approach for biobanking. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 708-12.
30. Gaskell G, Gottweis H, Starkbaum J, Gerber MM, Broerse J, Gottweis U, et al. Publics and biobanks: Pan-European diversity and the challenge of responsible innovation. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 14-20.
31. Knoppers BM, Chadwick R. Human genetic research: emerging trends in ethics. *Nat Rev Genet.* 2005; 6: 75-9.
32. Consejo de Europa. Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo relativo a la Investigación Biomédica, Estrasburgo, 2005 Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm> [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
33. Holm S. Withdrawing from research: a rethink in the context of research biobanks. *Health Care Anal.* 2011;19:269-81.
34. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE nº. 298, de 14 de diciembre de 1999. p. 43088-99.
35. Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science.* 2013; 339: 321-4.
36. Darquy S, Moutel G, Lapointe AS, D'Audiffret D, Champagnat J, Guerroui S, et al. Patient/family views on data sharing in rare diseases: study in the European Leuko-Treat project. *Eur J Hum Genet.* 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.115 [En prensa].
37. McGuire AL, Hamilton JA, Lunstroth R, McCullough LB, Goldman A. DNA data sharing: research participants' perspectives. *Genet Med.* 2008; 10: 46-53.
38. Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas. BOE nº. 32, de 7/02/2006. p. 4626-36.
39. Paltoo DN, Rodriguez LL, Feolo M, Gillanders E, Ramos EM, Rutter JL, et al. Data use under the NIH GWAS data sharing policy and future directions. *Nat Genet.* 2014; 46: 934-8.
40. Kaye J, Curren L, Anderson N, Edwards K, Fullerton SM, Kanellopoulou N, et al. From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research. *Nat Rev Genet.* 2012; 13: 371-6.



4

## Comunicación de los resultados a los participantes en la investigación genética de las enfermedades raras

*Carmen Ayuso y Rafael Dal-Ré*

## CONTENIDO

Resumen .....	59
1. Introducción: la nueva investigación genética .....	60
2. Información derivada de una investigación genética .....	60
2.1. Información para la comunidad científica.....	62
2.2. Información para los participantes: agregada, resultados individuales primarios y hallazgos inesperados.....	64
2.3. El manejo de los resultados: calidad, interpretación y almacenamiento .....	65
3. El deber ético de informar .....	66
3.1. Beneficios y riesgos para el participante de recibir los resultados de la investigación genética .....	67
4. Cómo y a quiénes informar .....	68
4.1. Cómo informar .....	68
4.2. A quiénes se debe informar .....	69
5. Conclusión.....	69

## RESUMEN

Los avances biotecnológicos actuales, junto al hecho de que se desconozcan las causas del 40% de las enfermedades raras, han impulsado intensamente su investigación genética. La información resultante debe comunicarse tanto a la comunidad científica, como a los participantes en el estudio de investigación.

Fundamentándose en los principios éticos de respeto por las personas y beneficencia, si es posible y se cumplen ciertas condiciones, se debe informar acerca de los resultados del estudio tanto globales como individuales, no siendo factible esto último si las muestras y los datos estuvieran irreversiblemente disociados de la identidad de los participantes.

En cada investigación concreta se deben tener en cuenta los beneficios de proporcionar esa información, tales como la capacidad de intervenir en el manejo de la enfermedad rara en estudio o de la derivada de un hallazgo inesperado, incluidos los beneficios por la información a terceros (familiares). También deben tenerse en cuenta los riesgos de informar derivados de la validez o fiabilidad de la información y de su inter-

pretación, de la implementación de las medidas clínicas subsiguientes y el posible daño emocional.

Las condiciones que deben cumplir los resultados genéticos a informar, incluidos también los hallazgos inesperados o secundarios, son su validez analítica y clínica, utilidad y relevancia clínicas, y la posibilidad de intervenir sobre ellos con medidas terapéuticas o preventivas.

Asimismo, en el proceso de obtención del consentimiento informado, el participante, tanto el afectado por una enfermedad rara como sus familiares, deben manifestar su voluntad de recibir o no los resultados de la investigación. El protocolo del estudio, la hoja de información para el participante, el formulario del consentimiento informado y el procedimiento de entrega y discusión de la información deben ser aprobados por el Comité de Ética de la Investigación competente.

La información debe realizarse acompañándola de asesoramiento genético y remitiendo al participante a los médicos clínicos que deberán hacer el seguimiento relacionado con la enfermedad rara vinculada a los resultados de la investigación.

## 1. INTRODUCCIÓN: LA NUEVA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Durante los últimos 5 años se dispone de herramientas biotecnológicas de alto rendimiento (secuenciadores de segunda y tercera generaciones) para realizar estudios genéticos cada vez más amplios, en un tiempo rápido y a un coste asequible<sup>1</sup>. Así, la secuenciación completa del exoma (WES), es decir, del 1% codificante del genoma, ya puede realizarse actualmente en muchos laboratorios de genética clínica y de investigación, habiendo descendido el coste de los reactivos por debajo de los 1.000\$<sup>2</sup> (Tabla 1). Pronto, con el advenimiento de los secuenciadores de cuarta generación, algunos de los cuales serán de “bolsillo”, el precio de una secuenciación completa del genoma (WGS) se rebajará hasta los 100\$<sup>3</sup>. Esta situación, aunque no exenta de dificultades por los requerimientos de almacenamiento, interpretación bioinformática y manejo de la información genética<sup>1</sup>, resulta particularmente interesante en el caso de la investigación<sup>4</sup> y del estudio clínico<sup>5</sup> de las enfermedades raras (ER), al ser estas en un alto porcentaje de causa genética.

Actualmente, se conoce la base genética (cerca de tres mil genes) de en torno al 60% (4.518 fenotipos mendelianos<sup>6</sup>) de las más de 7.000 ER descritas. Sin embargo, según los datos de IRDiRC y Orphanet<sup>7</sup>, solo hay disponibles pruebas genéticas diagnósticas para la mitad de ellas. Desvelar las bases genéticas de las ER es un paso imprescindible para poder implementar pruebas diagnósticas fiables, realizar el asesoramiento genético familiar e identificar dianas terapéuticas y, de este modo, conseguir el mejor manejo clínico, proporcionando una atención sanitaria adecuada a pacientes y familiares<sup>7</sup>. Por

todo ello, la investigación genética en ER se ha convertido en una herramienta de primer orden, no solo para avanzar en su conocimiento, sino también para la identificación de sus causas, con numerosas iniciativas para su desarrollo en el ámbito internacional (IRDiRC<sup>7</sup> en EEUU y Europa, entre otros). Por otra parte, para aquellos pacientes y familiares en los que aún no se ha identificado la causa de su enfermedad, este tipo de investigación resulta de la mayor importancia: participan en ella por el doble interés de intentar obtener un resultado útil para ellos mismos, y con el ánimo de contribuir al avance científico y ayudar a otros pacientes<sup>8</sup>. Esta circunstancia, la posibilidad de obtener un beneficio directo para los participantes en este tipo de investigación y, por ello, la dificultad en delimitar claramente investigación y práctica clínicas, es característica de la investigación genética en ER.

## 2. INFORMACIÓN DERIVADA DE UNA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Lo que caracteriza a la investigación genética, a diferencia de lo que ocurre con los análisis genéticos en la práctica clínica, es que en esta el profesional que la aconseja y el paciente que acepta realizarla saben que existe una aplicación directa sobre el manejo de una patología concreta. El análisis genético en la práctica clínica puede dar lugar a llegar a o precisar el diagnóstico clínico, a la prevención de la enfermedad personal o familiar (consejo genético) o, en ciertos casos, a la aplicación de tratamientos específicos. En la investigación, sin embargo, se persigue generar conocimiento nuevo, mediante la confirmación o descarte de hipótesis. Por ello sus actores, investigadores

TABLA 1. Glosario<sup>5,9,16,22,27,29</sup>.

<b>Cobertura</b> (profundidad de): número de veces con que se lee una determinada región del genoma, lo que indica si se ha secuenciado correctamente. Por debajo de una determinada cobertura no se considera válida la secuencia obtenida para esa región concreta (nucleótido, gen).
<b>Exoma</b> : porción codificante (que se traduce a proteínas) del genoma. Supone algo más del 1% del genoma.
<b>Hallazgo inesperado</b> (o secundario) ( <i>incidental or secondary finding</i> ): hallazgo de importancia para la salud o reproductiva que se obtiene en el curso de una investigación pero no está relacionado con los objetivos del estudio.
<b>Intervenable</b> ( <i>actionable</i> ): resultado (genómico) relacionado con una enfermedad sobre la que existe la capacidad de intervenir clínicamente ( <i>actionability</i> ) para mejorarla o reducir el riesgo de desarrollarla a través de intervenciones tales como tratamientos, cribados o medidas preventivas.
<b>Relevancia o significación clínica</b> : importancia clínica de una mutación o gravedad en la enfermedad que produce y penetrancia o probabilidad de que la produzca.
<b>Secuenciación de Sanger</b> : método de secuenciación inventado por F Sanger, en uso desde los 90.
<b>Utilidad clínica</b> : grado de importancia para el diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de tratamientos, así como para tomar decisiones reproductivas.
<b>Utilidad personal</b> : grado de importancia para la toma de decisiones personales, cambios en las prioridades vitales, planes para el fin de la vida o mejor conocimiento de la propia salud.
<b>Validez analítica</b> : precisión y seguridad sobre la existencia de la variante y su relación con un fenotipo o enfermedad particular.
<b>Validez clínica</b> : seguridad sobre la relación entre una variante (genotipo) y una enfermedad (fenotipo).
<b>Variante</b> : diferencia en una secuencia de ADN en comparación con la secuencia patrón de referencia. Puede ser benigna (a veces llamada también polimorfismo) o patogénica (también llamada mutación) o deletérea ( <i>predicted</i> ), cuando según los programas bioinformáticos se podría predecir su carácter patogénico, aunque no se haya podido demostrar aún al no existir información real en humanos.

y participantes, tienen distintas obligaciones éticas y derechos si el ámbito de la relación es meramente clínica<sup>9</sup>. Por otra parte, investigación y entorno clínico difieren no solo en sus objetivos, sino en sus procedimientos: la cantidad y tipo de información a comunicar en una investigación puede no coincidir con los estándares usuales en la práctica clínica<sup>10</sup>.

En el contexto de una investigación genética los requerimientos éticos de la información a proporcionar al participante son más exigentes<sup>9</sup>.

Hay que señalar que, en general, se distinguen dos grandes tipos de investigaciones genéticas. Una, la que busca asociar la presencia de variantes genéticas con ciertas caracte-

terísticas fenotípicas o patológicas, como los estudios de asociación genética (GWAS) o frecuencias mutacionales generales o poblacionales asociadas a ER<sup>11</sup>. Estos son los estudios epidemiológicos en los que los datos de cada participante pueden disociarse de la identidad de cada uno, es decir, anonimizarse. El otro tipo de investigación genética es el que pretende obtener información de cada paciente en particular en relación a su enfermedad rara<sup>4</sup>. En estos casos el objetivo más habitual consiste en establecer la etiopatogenia de la enfermedad, buscar el gen o mecanismo causal, analizar la relación entre factores genéticos y ambientales, o establecer el papel de las variantes genéticas como modificadoras o predictivas de evolución clínica y de respuesta<sup>4</sup>. En este tipo de estudio en la medida que la investigación abarque mayor proporción del genoma (desde el estudio de un solo gen, un panel de genes, el exoma o el genoma completo), la posibilidad de encontrar resultados es mayor. Una investigación genética se refiere a cualquiera de ellas, mientras que una investigación genómica es la que incluye al menos el exoma y comprende aquella en la que generalmente se aplica alguna de estas técnicas WES, WGS o la técnica de micromatrices de hibridación genómica comparativa (a-CGH). Conocer los resultados individuales puede tener un alto valor para el participante e impacto directo sobre su salud y, en ciertos casos, sus familiares. En estos casos, los datos de cada participante no se disocian de la identidad de cada uno, pues el fin último es informar al sujeto, si así lo desea y lo manifiesta en el proceso de obtención del consentimiento informado<sup>4,9</sup>.

Como en cualquier investigación realizada con seres humanos, los resultados de

**TABLA 2. A quiénes se puede entregar la información resultante de una investigación genética: Aspectos de interés ético.**

### 1. Información a la comunidad científica

- Confidencialidad
- Intimidad

### 2. Información a los participantes

- Fiabilidad de los resultados: calidad, interpretación, patogenicidad
- Capacidad predictiva: individuos sanos o pacientes
- Riesgos y beneficios de conocer los resultados: implicaciones para familiares
- Consentimiento informado
- Consejo genético

la investigación genética pueden informarse, bien a la comunidad científica, bien al propio participante (Tabla 2).

## 2.1. Información para la comunidad científica

Aunque no es el objeto principal del presente capítulo, conviene recordar que todas las personas tienen derecho a participar de los beneficios del progreso científico y sus aplicaciones<sup>12</sup>. Es, por tanto, una obligación moral de los investigadores poner a disposición de la comunidad, con la mayor transparencia, rapidez y objetividad, la información generada mediante su investigación<sup>13</sup>. Pero, al mismo tiempo, es necesario salvaguardar la confidencialidad y la intimidad de los participantes, por lo que los investigadores optan por comunicar sus resultados de forma agregada, en la que los resultados se presentan de forma anónima, sin que se pueda identificar a ningún

**TABLA 3.** Posibilidades de informar al participante sobre la investigación según la identificación de las muestras y a ejercer su derecho a revocación o a la retirada de sus muestras.

Tipo*	Definición	¿Se pueden relacionar los resultados genéticos con los datos clínicos?	Desventajas (para la investigación genética en ER)	Qué se puede hacer
Anónima	Muestra recogida sin un nexo de unión con el participante por lo que no se conoce su procedencia	No	Poco interés científico, excepto en estudios epidemiológicos  Resulta imposible proporcionar la información de los resultados al participante	El sujeto no puede ejercer su derecho a la revocación o a la retirada de sus muestras
Anonimizada (irreversiblemente disociada)	Muestra que no puede asociarse a un participante por haberse destruido el nexo con el sujeto que la identifica	No	Poco interés científico excepto en estudios epidemiológicos  Resulta imposible proporcionar la información de los resultados al participante	El sujeto no puede ejercer su derecho a la revocación o a la retirada de sus muestras
Codificada (reversiblemente disociada)	Muestra asociada a una persona a través de un código que permite averiguar a quién pertenece	Sí	Riesgo (remoto) para privacidad	El sujeto puede ejercer su derecho a la revocación  Obligación de informar si el sujeto lo solicita  Consejo genético

\*Clasificadas según la Ley de Investigación Biomédica<sup>14</sup>.

participante de la investigación<sup>14</sup>. En la Ley de Investigación Biomédica (LIB)<sup>14</sup> se definen las distintas formas de desvincular las muestras y datos genéticos de los partici-

pantes en una investigación (Tabla 3). La información comunicada públicamente a la comunidad, por tanto, deberá ser siempre anonimizada.

**TABLA 4. Tipos de resultados de la investigación genética y obligación moral de comunicarlos (Modificado de Haga y Zhao)<sup>15</sup>.**

<b>1. Resultados globales resumidos de la investigación</b>
Debe ser considerado siempre como obligatorio
No debe incluir resultado individual alguno
<b>2. Resultados individuales de un participante</b>
Deben comunicarse si es beneficioso para el participante y así lo ha manifestado con anterioridad, con ocasión de la obtención del consentimiento informado a participar en la investigación
2.1. Primarios: en relación con el objetivo del estudio y, por tanto, previsibles ( <i>v.g., variante genética en BRCA1 en una investigación sobre cáncer</i> )
2.2. Inesperados o secundarios: no relacionados con el objetivo del estudio ( <i>v.g., variante en gen QT largo en una investigación sobre cáncer</i> )

## 2.2. Información para los participantes: agregada, resultados individuales primarios y hallazgos inesperados

La información que puede proporcionarse a un participante puede clasificarse en tres categorías<sup>14</sup> dependiendo de su carácter general (información agregada), o individual (del propio participante), y si está relacionada directamente (resultados primarios) o no (hallazgos inesperados o secundarios<sup>16</sup>) con los objetivos planteados en la investigación (Tabla 4).

La información agregada o resumida, a la que deben tener acceso los participantes en el estudio<sup>13</sup>, conlleva menor riesgo para ellos y carga para los investigadores, y es a menudo la única que se proporciona a los participantes<sup>15</sup>. Cuando se realizan GWAS, los resultados tienen valor en el contexto global o poblacional y pierden su importancia y valor estadístico cuando se refieren a individuos concretos<sup>4</sup>. Recibir esta información global permite a los participantes ser conscientes de

su contribución real al progreso del conocimiento. Sin embargo, hay que admitir que informar de los resultados agregados y, por tanto, generales, diluye un tanto el valor de su contribución individual, además de dejar al sujeto con incertidumbre acerca de cómo los resultados afectan a su propia salud<sup>15</sup>.

En cuanto a la información individual primaria o derivada del objetivo del estudio, cuando la investigación de ER es genómica y utilizando técnicas de WES/WGS, en pacientes que previamente se han estudiado con las técnicas diagnósticas convencionales, en solo alrededor del 25% de los casos se suele identificar la etiopatogenia o los mecanismos genéticos implicados en la enfermedad o trastorno<sup>1,5</sup>.

Respecto de los hallazgos individuales inesperados, diversos estudios han demostrado que alrededor del 4% (entre el 3,4<sup>17</sup> y el 5,6%<sup>11</sup>) de la población caucásica tiene en su genoma variantes patogénicas de alta penetrancia y sobre las que se puede tomar una acción terapéutica o profiláctica (varian-

tes “intervenibles”), en alguno de los distintos genes seleccionados en listas elaboradas *ad hoc*<sup>5,11,17-19</sup>. Su frecuencia puede variar de modo significativo dependiendo del criterio que se use para clasificar las variantes (sean solo las ya conocidas como patogénicas en algún paciente o, por el contrario, las variantes potencialmente deletéreas –*predicted*–). Así, según un estudio multiétnico reciente<sup>11</sup>, cada persona de origen europeo podría portar un promedio de entre 0,06 y 0,74 mutaciones, según el criterio de clasificación usado, en alguno de los 56 genes que pueden producir 24 enfermedades sobre las que se puede actuar terapéutica o profilácticamente, seleccionados por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)<sup>19</sup>.

### 2.3. El manejo de los resultados: calidad, interpretación y almacenamiento

Es sabido que la WGS puede generar de 3 a 4 millones de variantes genéticas por individuo y que la WES genera entre 20.000 y 40.000<sup>20</sup>. Más del 95% de ellas son variantes genéticas neutras o poblacionales<sup>4</sup> y el resto son variantes que influyen multifactorialmente en la patogénesis de las enfermedades comunes o variantes farmacogenéticas, mientras que muy pocas están implicadas en la etiopatogenia de las ER<sup>9,20</sup>. Por esta razón, la calidad en la obtención, la interpretación y el almacenamiento de estos datos resulta crucial a la hora de comunicar los resultados individuales de la investigación genética<sup>9,20</sup>.

En cuanto a la calidad de la secuenciación, hay que señalar que los estudios de WES/WGS tienen una tasa de error del 0,1 al 0,6%<sup>21</sup> dependiendo de factores técnicos tales como la plataforma y la técnica de cap-

tura o amplificación del ADN usadas y la cobertura y profundidad obtenidas, entre otros<sup>22,23</sup>. El porcentaje de falsos negativos depende de las regiones consideradas en el estudio y de que la secuenciación en cuestión sea una WGS o WES, o sea un estudio enfocado a un gen o un panel de genes, así como de su cobertura<sup>4,21,22</sup>; por ello, ni siquiera los estudios de WGS tienen una sensibilidad del 100%<sup>23</sup>. Respecto de la posibilidad de falsos positivos, aunque el margen de error es bajo, se recomienda que las variantes potencialmente patogénicas se confirmen por otro procedimiento, como la secuenciación convencional de Sanger y, preferiblemente, en un laboratorio certificado<sup>9,23,24</sup>.

En segundo lugar, los datos obtenidos mediante una investigación, especialmente si es genómica (WES/WGS o a-CGH), no son obvios por sí mismos y requieren una interpretación que debe hacerse mediante herramientas bioinformáticas y experimentales<sup>22,25</sup>. Se ha de analizar el tipo de variante por sus características y su efecto funcional (*in silico*, en la proteína y en modelos celulares o animales), comprobando su conservación evolutiva<sup>1,4,25,26</sup>. Se debe llevar a cabo una búsqueda en bases de datos para conocer si la variante genética ya está comunicada o no, su frecuencia en la población general y su detección previa, asociada o no a enfermedades<sup>1,4,25,26</sup>. Además, es preciso poner los resultados en el contexto clínico de la patología y de los datos familiares del propio individuo<sup>1,4,22</sup>. Así, en toda investigación genética en ER, sea esta genómica o no, una vez que se identifica una variante genética no comunicada con anterioridad y cuyo carácter patogénico se debe confirmar, es necesario realizar estudios de “segregación familiar”,

esto es, conocer si la enfermedad en cuestión se transmite junto con la variante o no. En este último caso se descartaría la naturaleza claramente patogénica de la misma. Igualmente, a menudo es necesario realizar el estudio de los padres junto a la persona afectada (estudio de “tríos”) para conocer la existencia de mutaciones *de novo*, que se asocian frecuentemente a la etiopatogenia de muchas de las ER<sup>1,4</sup>.

En el caso de la investigación genómica, el proceso que se acaba de describir es muy complejo y costoso. El alto coste deriva no tanto de los reactivos y equipos —que ya se ha comentado que se abaratan casi año a año<sup>2</sup>—, sino del concurso de distintos especialistas, tanto para poder responder las cuestiones relacionadas con la investigación como para poder informar adecuadamente a cada participante<sup>10,20</sup>. En este sentido, es crucial tener experiencia y conocimiento suficientes<sup>10,27</sup> para poder clasificar las variantes de acuerdo con su capacidad patogénica, penetrancia y posibilidad de intervenir sobre ellas (*actionability*), en categorías clínicas: i) clínicamente válidas e intervenibles, ii) clínicamente válidas pero no intervenibles, y iii) variantes de significado incierto<sup>20,27</sup>. A menudo las variantes encontradas se incluyen en esta última categoría por la inexistencia de información disponible sobre ellas. De ahí la importancia social y científicamente ética de compartir públicamente los datos genómicos procedentes de todas las investigaciones. Además, los criterios de validez clínica y posibilidad de intervención son cambiantes a medida que se disponen de nuevas terapias o procedimientos de prevención<sup>20</sup>.

Una última cuestión es el almacenamiento y posible acceso futuro a los resul-

tados genómicos<sup>20</sup>. En la actualidad, el almacenamiento plantea retos técnicos que es muy posible queden resueltos en el futuro a medida que los sistemas de almacenamiento y manejo de grandes datos (*big data*) se abaraten y simplifiquen. Mientras, el acceso a la información debería regularse teniendo en cuenta las características de la investigación, las condiciones de aprobación del protocolo por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) implicado, y el consentimiento otorgado por los participantes<sup>14-16</sup>.

### 3. EL DEBER ÉTICO DE INFORMAR

Conforme se ha ido extendiendo la posibilidad de realizar investigación genómica, se ha generado un debate en torno al derecho de los participantes a conocer sus propios resultados y, por tanto, a la obligación moral de informar por parte de los investigadores<sup>15</sup>. Los argumentos tradicionales a favor y en contra se fundamentan en los principios éticos de respeto por las personas o autonomía y de beneficencia<sup>28</sup>, existiendo actualmente un consenso general acerca de la posición favorable<sup>27,29</sup>, que está recogida también en nuestro marco legislativo<sup>14</sup>.

Ante la decisión de informar los resultados primarios de una investigación genética, se debe considerar el respeto por la decisión de cada participante, las responsabilidades de los profesionales y la significación clínica (para el participante y, en ocasiones, sus familiares) e implicaciones para los sistemas de salud y la investigación de los propios resultados<sup>30</sup>. Si las mutaciones genéticas encontradas son intervenibles y los pacientes han otorgado su consentimiento informado (CI) para ello, se deben comunicar, y además se debe referir al participante al clínico

correspondiente para su correcto seguimiento<sup>16</sup>. Sin embargo, el participante tiene el derecho a declinar recibir esta información, incluso aun cuando esto pueda resultar una amenaza para su salud<sup>10</sup>.

En cuanto a los hallazgos inesperados, el debate está abierto, habiéndose generado algunas recomendaciones sobre cómo y qué informar en el marco de la práctica clínica. Entre ellas<sup>27</sup> destacan las del ACMG<sup>19</sup>, las de la Asociación de Patología Molecular<sup>23</sup> y las de la Comisión Presidencial para el estudio de asuntos bioéticos de EEUU<sup>31</sup>, en este último caso también de aplicación en el ámbito de la investigación<sup>27</sup>. El ACMG<sup>19</sup> propone hacer una búsqueda activa de mutaciones patogénicas en 56 genes implicados en 24 enfermedades mendelianas, en su mayoría autosómicas dominantes, sobre las que sería factible intervenir clínicamente que ha generado un encendido debate<sup>32</sup>. Para el ámbito de los ensayos clínicos se ha sugerido que también existe la obligación ética de comunicarlos, siempre que el participante haya consentido para ello y se cumplan unas ciertas condiciones en los resultados a comunicar<sup>33</sup>.

En lo que a la investigación genética se refiere, algunos autores plantean que la lista de variantes y de genes podría variar<sup>11,17</sup>. Por otra parte, otros recomiendan un conjunto de condiciones que deben cumplirse para entregar esta información<sup>15,16,32</sup>. Si bien queda claramente establecido que es una obligación moral el informar de los hallazgos inesperados cuando el sujeto haya consentido en ello, y la mayoría de autores recomienda que se cumplan las condiciones de validez analítica y clínica, utilidad y relevancia clínicas y que sea factible intervenir<sup>16</sup>, no todos coinciden en la obligación moral de la bús-

queda activa de unos determinados hallazgos inesperados, argumentando que los objetivos y principios morales que guían la actividad clínica y la investigación son diferentes<sup>10</sup>. Esta posición, sin embargo, debería matizarse en gran medida dependiendo de lo que ocurra a nivel clínico, es decir, que se implante o no, de modo rutinario, la búsqueda activa de una lista de genes, de que se establezcan los criterios adecuados de búsqueda (lista y condiciones para cada enfermedad/gen) y, en el caso de cada investigación en concreto, que esta sea global (genómica) o enfocada (gen o panel definido de genes), tanto en el diseño como en el proceso de filtrado para su análisis bioinformático.

En resumen, según el principio ético de autonomía, los participantes tienen el derecho a decidir por ellos mismos si quieren y qué información quieren recibir, y los investigadores tendrían, en ese caso, el deber de comunicar los resultados genéticos validados y de relevancia clínica<sup>16,27,28</sup>, según dicta el principio ético de beneficencia.

### 3.1. Beneficios y riesgos para el participante de recibir los resultados de la investigación genética

Los beneficios de recibir este tipo de información genética individual son la capacidad de intervenir en el manejo de la enfermedad en estudio o de la derivada de un hallazgo inesperado, en su diagnóstico y seguimiento o terapéutica y preventivamente, así como la posibilidad de tomar decisiones personales y reproductivas, incluidos los beneficios por la información a terceros<sup>15,16</sup>. Por el contrario, también plantea riesgos derivados de la propia validez o fiabilidad de la información o

por la incertidumbre acerca de su capacidad patogénica predictiva o de su utilidad clínica. Igualmente, existe la posibilidad de una interpretación errónea de los resultados por parte del propio participante, como ocurre en el caso de la comunicación de resultados negativos. Asimismo, existen otros riesgos potenciales como, entre otros, el daño emocional, la pérdida de la confidencialidad y la dificultad de informar resultados genéticos por parte de clínicos poco formados o entrenados en esta disciplina<sup>27,34</sup>. Por otra parte, respecto de las acciones clínicas posteriores a tomar derivadas de los resultados obtenidos, se deben considerar otros riesgos, tales como el de las propias intervenciones terapéuticas y preventivas que se pudieran plantear y los costes asociados, frente a los beneficios anticipados que estas medidas puedan tener para la salud del sujeto y, en ciertas circunstancias, sus familiares consanguíneos<sup>1,10</sup>.

Por todo lo anterior y para que los participantes puedan tomar una decisión informada, resulta necesario que en la hoja de información para el participante y durante el proceso de la obtención del CI<sup>10,15,16</sup> se informe de las limitaciones de la investigación, de los beneficios y riesgos derivados de recibir los resultados primarios y de los hallazgos inesperados, si los hubiera, y qué tipo de estudio se va a realizar: genómico, exómico, enfocado a un gen o a un panel de genes<sup>23,27</sup>. Explicar qué variantes se informarán (solo las claramente patogénicas) y qué categoría de cada una de ellas (diagnóstica, predictiva, en estado de portador, farmacogenética, etc.) se va a comunicar<sup>23</sup>, tanto para los hallazgos primarios como para los inesperados. Para estos últimos, las guías actuales<sup>23</sup> recomiendan que solo se informen los que

cumplan ciertas condiciones. Esta postura es coincidente con la opinión de la mayoría de los investigadores, según un estudio reciente<sup>34</sup>.

## 4. CÓMO Y A QUIÉNES INFORMAR

### 4.1. Cómo informar

Se han publicado diversas recomendaciones sobre el modo de comunicar la información individual a los participantes en una investigación genética<sup>15,19,24,36</sup>. Todas ellas coinciden en que no debe producir daño, debe ser beneficiosa, y los resultados deben cumplir los requerimientos de validez científica, utilidad y relevancia clínicas (Tabla 1), así como capacidad de intervenir clínicamente<sup>15,27,34,35</sup>. Aunque es preciso reconocer que la utilidad y relevancia clínicas, así como el carácter intervenible de los resultados genéticos pueden, en ocasiones, por su complejidad, ser difíciles de precisar<sup>24,32</sup>. De acuerdo con los criterios anteriores, los resultados genéticos obtenidos en función de la posibilidad de informar a los participantes se pueden clasificar en uno de estos tres tipos<sup>37</sup>: i) los que hay obligación de informar, ii) los que se pueden informar, y iii) los que no hay que informar, pero sí conservar por el investigador.

En consecuencia, resulta crucial informar adecuadamente al participante, verbalmente y por escrito en la hoja de información, durante el proceso de CI de todas estas circunstancias, antes de que acepte participar en una investigación genética, y que exprese su voluntad de recibir esta información y el modo en el que desea que se le comunique. Del mismo modo, es necesario que la infor-

mación que se le proporcione vaya siempre acompañada del asesoramiento genético correspondiente<sup>14,16</sup>. Para ello, debe tenerse en cuenta que la información genética es en sí misma compleja de interpretar y de aplicar a nivel clínico, requiriéndose que el profesional que la transmita tenga un alto nivel de conocimiento y experiencia en esta disciplina<sup>38</sup> y en el asesoramiento genético. Igualmente importante resulta el seguimiento clínico posterior de la enfermedad rara en cuestión o de la patología resultante de un hallazgo inesperado<sup>33</sup>.

#### 4.2. A quiénes se debe informar

Como ya se ha mencionado, la información debe entregarse a los participantes que han aceptado recibirla durante el proceso de obtención del CI. Existen situaciones especiales en las que esta comunicación plantea algunas peculiaridades, como en el caso de los menores<sup>28,30</sup>, quedando restringida la información a proporcionar, en el caso de resultados predictivos, a aquellas enfermedades que sean tratables o prevenibles y de inicio en la infancia, para las cuales no sería factible la posibilidad de que los padres optasen *a priori* por no recibir esta información<sup>10,28,30</sup>. Esta circunstancia, en cualquier caso, debería reflejarse apropiadamente en el proceso de obtención del CI y ser considerada y aprobada por el CEI que evalúe el protocolo<sup>15,16</sup>.

Otro aspecto crítico son las implicaciones para terceros (familiares) de los resultados genéticos individuales<sup>15,16</sup>. Algunos proyectos de investigación genómica, tales como el de Investigación Exploratoria de Secuenciación Clínica<sup>39</sup> y la red de Registros Médicos Electrónicos y Genómica<sup>10</sup>,

plantean actualmente fórmulas de obtención del CI amplio, y aspectos consensuados sobre el retorno de la información a los participantes, que incluyen la posibilidad de autorización para contactar con familiares cuando sea necesario para confirmar la naturaleza patogénica de las variantes encontradas. Nuestra legislación<sup>14</sup> prevé también el acceso a esta información por parte de un familiar directo cuando sea necesario para evitar un daño grave para la salud de un participante o familiar biológico, si el participante hubiera ejercido su derecho a no recibir la información

Por otra parte, si en la investigación genética se incluyen desde el inicio varios individuos de la misma familia, sean estos afectados o no de la enfermedad rara en cuestión, el CI debe obtenerse de todos ellos y debe existir la posibilidad de manifestar la voluntad de querer recibir o no esa información para cada persona, y asegurarse de que se actuará en consecuencia<sup>23</sup>.

## 5. CONCLUSIÓN

Diversos autores<sup>16,28,36</sup>, grupos de expertos<sup>9,10,20,27,31,39</sup> y sociedades científicas<sup>19,20,24</sup> han publicado recomendaciones sobre cómo informar de los resultados de la investigación genética, especialmente en las ER, aunque no existe un completo acuerdo en los criterios. Los investigadores tienen el deber de informar, proporcionando los resultados obtenidos y validados científicamente si el participante lo solicita y así lo hubiera hecho constar en el proceso de obtención del CI<sup>14,24,28,36</sup>. Al no existir una solución única, es recomendable considerar los aspectos de relevancia ética en todo proyecto de investigación genética, y someterlo a la eva-

luación del CEI correspondiente<sup>14,40</sup>. Por ello, conviene que sus miembros tengan la formación adecuada no solo en bioética y en metodología de investigación, sino también en investigación genética o, en su defecto, que soliciten el asesoramiento de experto(s) en el tema.

Recientemente se ha propuesto que los CEI tengan en consideración la perspectiva de los pacientes (y/o familiares) de la enfermedad rara objeto de estudio en la investigación genética<sup>40</sup>. Siendo esta una propuesta razonable, deberá ser contrastada con lo que ocurre en la práctica en nuestro medio. Por un lado, la enorme diferencia –en los aspectos patogénicos, pronósticos, terapéuticos, etc.– entre la infinidad de ER de origen genético existentes, hace imposible encontrar un perfil común de paciente que pueda aprehender la diferente idiosincrasia de los pacientes de todas y cada una de estas enfermedades. Por otro, hay multitud de ER con prevalencias muy bajas de las que es casi siempre imposible encontrar pacientes que pudieran asesorar al CEI, ya que de existir es posible que pudieran ser invitados a participar en la investigación. En este escenario, el CEI puede considerar consultar a un paciente de la enfermedad rara objeto de la investigación, o contactar con la asociación que agrupe a los pacientes si la hubiera y obtener así la asesoría requerida. En ambos casos, y para evitar un conflicto de intereses irresoluble, se deberá tener la certeza de que el paciente (o familiar) que asesore al CEI no participará en el estudio, por ejemplo, porque no cumpla con los criterios de selección.

Teniendo en cuenta nuestro marco legislativo<sup>14</sup>, cuando se realice una investigación genética –que no sea de tipo epidemioló-

gico–, se deben tener previstas las medidas necesarias para informar a los participantes si estos lo solicitan. Ello hace aconsejable que la investigación genética sobre ER se realice en el entorno clínico o próximo a él.

## REFERENCIAS

1. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders. *Nat Genet.* 2015; 47: 717-26.
2. Hayden EC. Technology: the \$1,000 genome. *Nature.* 2014; 20: 294-5.
3. Feng Y, Zhang Y, Ying C, Wang D, Du C. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13: 4-16.
4. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011; 12: 745-5.
5. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014; 312: 1870-9.
6. OMIM® and Online Mendelian Inheritance in Man. Disponible en: <http://omim.org/> [Consultado el 8 de agosto de 2015].
7. IRDIRC. International Rare Diseases Research Consortium. Disponible en: <http://www.irdirc.org/rare-diseases-research/current-results-of-research/> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
8. Facio FM, Brooks S, Loewenstein J, Green S, Biesecker LG, Biesecker BB. Motivators for participation in a whole-genome sequencing study: implications for translational genomics research. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 1213-7.
9. Hallowell N, Hall A, Alberg C, Zimmern R. Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some

- ethical issues. *J Med Ethics*. 2015; 41: 317-21.
10. Jarvik GP, Amendola LM, Berg JS, Brothers K, Clayton EW, Chung W, et al. Return of genomic results to research participants: the floor, the ceiling, and the choices in between. *Am J Hum Genet*. 2014; 94: 818-26.
  11. Gambin T, Jhangiani SN, Below JE, Campbell IM, Wiszniewski W, Muzny DM, et al. Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethnic sample. *Genome Med*. 2015; 13: 54.
  12. Global Alliance for Genomics and Health, GA4GH. Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data. Disponible en: <http://genomicsandhealth.org/about-the-global-alliance/key-documents/framework-responsible-sharing-genomic-and-health-related-dat> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
  13. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
  14. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley\\_Investigacion\\_Biomedica.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf) [Consultado el 10 de agosto de 2015].
  15. Haga S, Zhao J. Stakeholder views on returning research results. *Adv Genetics*. 2013; 84: 41-81.
  16. Ayuso C, Millán JM, Dal-Ré R. Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, eds. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 270-98. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
  17. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet*. 2013; 93: 631-40.
  18. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res*. 2015; 25: 305-15.
  19. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet. Med*. 2015; 17: 68-9.
  20. Pinxten W, Howard HC. Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28: 269-79.
  21. Wall JD, Tang LF, Zerbe B, Kvale MN, Kwok PY, Schaefer C, et al. Estimating genotype error rates from high-coverage next-generation sequence data. *Genome Res*. 2014; 24: 1734-9.
  22. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2418-25.
  23. Hegde M, Bale S, Bayrak-Toydemir P, Gibson J, Jeng LJ, Joseph L, et al. Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing—a clinical laboratory perspective: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2015; 17: 107-17.
  24. Fabsitz RR, McGuire A, Sharp RR, Puggal M, Beskow LM, Biesecker LG, et al. Ethical and practical guidelines for reporting genetic research results to study participants: updated guidelines from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 574-80.
  25. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*. 2014; 508: 469-76.
  26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405-24.
27. Knoppers BM, Zawati MH, Sénécal K. Return of genetic testing results in the era of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2015; 16: 553-9.
  28. Hens K, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. The return of individual research findings in paediatric genetic research. *J Med Ethics.* 2011; 37: 179-83.
  29. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012; 22: 421-8.
  30. Rahimzadeh V, Avard D, Sénécal K, Knoppers BM, Sinnott D. To disclose, or not to disclose? Context matters. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 279-84.
  31. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. December 2013. Disponible en: <http://bioethics.gov/node/3183> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
  32. Klitzman R, Appelbaum PS, Fyer A, Martinez J, Buquez B, Wynn J, et al. Researchers' views on return of incidental genomic research results: Qualitative and quantitative findings. *Genet Med.* 2013; 15: 888-95.
  33. Dal-Ré R, Katsanis N, Katsanis S, Parker LS, Ayuso C. Managing incidental genomic findings in clinical trials: fulfillment of the principle of justice. *PLoS Med.* 2014; 11: e1001584.
  34. Ramoni RB, McGuire AL, Robinson JO, Morley DS, Plon SE, Joffe S. Experiences and attitudes of genome investigators regarding return of individual genetic test results. *Genet Med.* 2013; 15: 882-7.
  35. Regier DA, Peacock SJ, Pataky R, van der Hoek K, Jarvik GP, Hoch J, et al. Societal preferences for the return of incidental findings from clinical genomic sequencing: a discrete-choice experiment. *CMAJ.* 2015; 187: E190-7.
  36. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: Quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012; 22: 421-8.
  37. Kocarnik JM, Fullerton SM. Returning pleiotropic results from genetic testing to patients and research participants. *JAMA.* 2014; 311: 795-6.
  38. O'Rourke. PP Genomic Medicine: too great expectations? *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94: 188-90.
  39. Biesecker LG, Mullikin JC, Facio FM, Turner C, Cherukuri PF, Blakesley RW, et al. The ClinSeq Project: piloting large-scale genome sequencing for research in genomic medicine. *Genome Res.* 2009; 19: 1665-74.
  40. The Genetic Interest Group, The Oxford Genetics Knowledge Park and The Ethox Centre. Research and Rare Genetic Differences: Frequently Asked Questions. An information leaflet for members of Research Ethics Committees. Disponible en: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/GIG-OGKP.pdf> [Consultado el 10 de agosto de 2015].

5

## Consideraciones éticas de la investigación básica de las enfermedades raras en España

*Rafael Garesse*

## CONTENIDO

Resumen .....	75
1. Introducción: el contexto actual de la investigación biomédica en España .....	76
2. Aspectos éticos de la investigación básica y la investigación biomédica en el entorno académico .....	77
3. Investigación en enfermedades raras en centros de carácter básico.....	79
4. Aspectos éticos de la investigación biomédica en el entorno académico.....	81
4.1. Cómo, cuándo y dónde publicar .....	81
4.2. La necesidad de compartir los datos genético-moleculares de las enfermedades raras .....	83
4.3. Protección de datos y relación con los pacientes.....	83
4.4. Formación en la investigación en enfermedades raras.....	84
5. Conclusión.....	85

## RESUMEN

La investigación básica es esencial para identificar las causas genéticas y los mecanismos moleculares de las enfermedades raras y permitir el posterior desarrollo de métodos de diagnóstico y terapias adecuadas. Actualmente se están desarrollando con este fin numerosos proyectos liderados por investigadores que desarrollan su trabajo en instituciones académicas españolas y centros de investigación fuera del Sistema Nacional de Salud. Ello ha sido posible debido a la profunda transformación que la investigación biomédica ha sufrido en nuestro país durante los últimos veinte años con el desarrollo de las Acciones Estratégicas de Salud de los Planes Nacionales de Investigación. Como consecuencia, un importante número de grupos de investigación básicos se ha implicado en el estudio de enfermedades humanas, y particularmente de enfermedades raras. Además

de las normas éticas inherentes al desarrollo de cualquier tipo de investigación biomédica, la investigación en enfermedades raras tiene que incorporar unos requerimientos éticos específicos debido a sus peculiares características, como son la escasez de fondos dedicados al desarrollo de proyectos, el reducido número de investigadores centrados en el estudio de una enfermedad concreta o la baja disponibilidad de muestras biológicas. Estas recomendaciones a modo de código ético, que incluyen la publicación adecuada de los resultados obtenidos, el desarrollo de una investigación colaborativa, el adecuado contacto con los pacientes o la formación del personal investigador de un modo profesional, es necesario desarrollarlas en el contexto académico, donde frecuentemente priman la competencia y el desarrollo de una carrera en la que se valoran únicamente los méritos individuales.

## 1. INTRODUCCIÓN: EL CONTEXTO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA PÚBLICA EN ESPAÑA

El primer Plan Nacional de Investigación en España se aprobó para el periodo 1988-1991, lo que indica que la investigación en nuestro país tiene una estructura y un diseño estratégico desde hace algo menos de treinta años<sup>1</sup>. Actualmente está en desarrollo el séptimo Plan Nacional de I+D+I, el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016<sup>2</sup>, que coincide con la puesta en marcha del programa Horizonte 2020 de la Unión Europea (UE), su octavo programa marco<sup>3</sup>. Ambos tienen un diseño similar, con una priorización de la investigación de excelencia y con un componente asociado de transferencia de resultados a la sociedad. Ello en términos de investigación biomédica significa una priorización de la investigación traslacional, que implica una rápida transferencia de los resultados de la investigación básica a la práctica clínica.

Los últimos planes nacionales de I+D+I incluyen acciones estratégicas donde la acción estratégica en salud, gestionada por el Instituto de Salud Carlos III, ocupa un lugar destacado cuyo objetivo es fomentar la salud y el bienestar de la ciudadanía. Ello ha permitido desarrollar líneas instrumentales en recursos humanos, infraestructuras y proyectos de investigación que están favoreciendo el aumento de la competitividad de la investigación e innovación en el Sistema Nacional de Salud (SNS), y particularmente la incorporación de grupos de investigación de perfil más básico que trabajan en Universidades, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y otros organismos

públicos de investigación, a la investigación que se realiza en el entorno del SNS y sus hospitales.

Estas actuaciones han supuesto un importante cambio en la forma de afrontar la investigación en biomedicina<sup>4</sup>, con el desarrollo de instrumentos adecuados entre los que es relevante destacar tres, las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS), los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) y los Institutos de Investigación Sanitaria (IIS). Las redes temáticas son redes de grupos de investigación pertenecientes a diferentes instituciones, con líneas de investigación comunes en ámbitos considerados estratégicos y que tienen como objetivo promover actuaciones que potencien su complementariedad, compartiendo objetivos y recursos. Los CIBER son centros de investigación traslacional, de carácter multidisciplinar (y transdisciplinar) formados por grupos pertenecientes a diferentes instituciones, cuyo objetivo es integrar investigación básica, clínica y epidemiológica para el desarrollo de programas de investigación en ciertas patologías de gran interés socio-sanitario. Los IIS son el resultado de la asociación a los hospitales de universidades y otros centros públicos y privados de investigación, con el fin de potenciar el hospital como centro de investigación de excelencia. El núcleo básico de estas entidades es un hospital universitario, al que se incorporan grupos de investigación de perfil básico, usualmente de la misma universidad, pero abierto a grupos de otras instituciones consorciadas que potencien su proyecto científico. La misión principal de los IIS es realizar investigación de la máxima calidad, trasladando los resultados de la investigación

básica, clínica, epidemiológica, de servicios sanitarios y de salud pública al SNS, al Sistema Español de Ciencia y Tecnología, al paciente y a la sociedad en general. El objetivo de los IIS es que todo el conocimiento generado a partir de investigación biomédica de excelencia se traduzca, finalmente, en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades y en la mejora de la salud y calidad de vida de la población.

El desarrollo de todas estas actuaciones de la acción estratégica en salud ha transformado completamente el escenario de la investigación biomédica española durante los últimos años. Un elevado número de grupos de investigación de perfil básico, que desarrollaban sus proyectos de investigación en biomedicina en universidades y centros de investigación, han ido incorporándose a los IIS, CIBER y RETIC, de modo que han aumentado su relación con grupos clínicos. Ello está permitiendo el desarrollo de proyectos colaborativos donde se integran aspectos básicos, clínicos y epidemiológicos, dando pleno sentido a la investigación traslacional. El resultado es una profunda transformación de la investigación en los hospitales, pero también en las universidades y centros donde trabajan grupos de biomedicina, que han tenido la oportunidad de acercarse a la realidad de las enfermedades y los enfermos que las padecen.

## 2. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN EL ENTORNO ACADÉMICO

El sistema de ciencia, tecnología e innovación ha experimentado cambios importantes a lo largo del último siglo. Las sociedades avanzadas consideran a la I+D+I el motor

del bienestar de los ciudadanos y apuestan por una sociedad basada en el conocimiento.

Esto ha permitido impulsar la actividad científica, desarrollada por un gran número de personas que trabajan en instituciones públicas y privadas, que obtienen usualmente financiación de fondos públicos obtenidos por concurrencia competitiva. Por ello, la práctica científica plantea actualmente importantes responsabilidades, tanto para el personal científico como para los organismos e instituciones que planifican y gestionan la investigación o que asignan los recursos. Es imprescindible que el avance científico se desarrolle con honestidad, transparencia y responsabilidad (Tabla 1). Finalmente, los investigadores deberán respetar rigurosamente los conflictos de intereses, cada vez más frecuentes, especialmente en una comunidad científica pequeña como es la española, y actuar con integridad, evitando la falsificación, la elaboración ficticia y el plagio<sup>5</sup>.

Las diferentes instituciones, conscientes de la importancia de velar por el rigor y honestidad de la investigación que realizan, tienen Códigos de Buenas Prácticas Científicas<sup>6</sup> que deben ser respetados. Se trata de un conjunto de reglas y recomendaciones destinados al personal científico, incluido el personal en formación, cuyo objetivo es prevenir problemas de falta de integridad. Es general, la existencia de comisiones de investigación cuya función es la planificación estratégica y la toma de decisiones en la distribución de recursos. También existen Comités de Ética de la Investigación, centrados en la supervisión de los proyectos de investigación que se desarrollan en su institución con objeto de que cumplan la legis-

TABLA 1. Código de buenas prácticas científicas<sup>7</sup>.

Aspectos a considerar	Actuaciones
Proyectos de investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planificación y seguimiento correcto y responsable</li> </ul>
Equipos de investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organización correcta</li> <li>• Prevención de riesgos laborales</li> <li>• Atención y respeto con la diversidad</li> </ul>
Personal en formación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dedicación y supervisión de la formación</li> </ul>
Infraestructuras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización correcta y responsable</li> </ul>
Experimentación <i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respeto al medioambiente</li> <li>• Eliminación de residuos biológicos</li> </ul>
Experimentación animal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicación rigurosa de la legislación vigente</li> </ul>
Protocolos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaboración y registro</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respeto a la autoría y propiedad intelectual</li> <li>• Honestidad en su difusión</li> </ul>

lación vigente en la utilización de muestras humanas, elaboración de consentimientos informados, utilización de medidas correctas cuando se utilizan animales de experimentación y en el respeto al medio ambiente. Es probable que una asignatura pendiente de la mayoría de las instituciones de nuestro país sea la existencia de un comité de buenas prácticas científicas, con competencias delegadas de los órganos de gobierno de las instituciones para investigar los casos en los que se sospecha falta de integridad en el desarrollo de la actividad científica y proponer las actuaciones pertinentes. En este sentido se pronuncia el Comité de Bioética de España en sus recomendaciones con relación al impulso e implantación de buenas prácticas científicas en España<sup>7</sup>.

Aunque no existe un registro de datos a nivel europeo de mala práctica científica, los casos de fraude, falsificación y plagio se

producen probablemente a un nivel no despreciable<sup>7,8</sup>, y sería importante que la UE pusiera en marcha mecanismos adecuados de control. En Estados Unidos el congreso creó, en 1989, la Oficina de Integridad Científica para actuar en los casos de mala práctica científica<sup>8</sup>. Recientemente, la mayoría de las revistas científicas han adoptado una política activa de retirada de artículos publicados, sin permiso de sus autores, cuando se demuestra que los datos son falsos o no reproducibles<sup>9</sup>.

El objetivo de la investigación biomédica es incrementar el conocimiento del funcionamiento del ser humano y aplicarlo a mejorar la calidad de vida de los ciudadanos y el bienestar social. El ámbito de la investigación biomédica es, por tanto, muy amplio, ya que cubre aspectos básicos (mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares), clínicos (diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades), epidemiológicos (frecuen-

cia, factores de riesgo e impacto en la salud pública de las enfermedades) y biotecnológicos (desarrollo de tecnologías orientadas al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades).

La investigación biomédica requiere, por tanto, integrar áreas de conocimiento (y culturas de funcionamiento) muy diferentes, e implica a un número elevado de profesionales con perfiles y formación muy variados. Constituye, sin duda, una de las fronteras más importantes del conocimiento en el siglo XXI, después del espectacular avance realizado en la última mitad del siglo XX de la mano de la revolución genómica y el desarrollo de técnicas de diagnóstico y quirúrgicas cada vez más sofisticadas.

Dado que el foco de la biomedicina es el ser humano, los aspectos éticos de la investigación biomédica son especialmente relevantes<sup>10,11</sup>. En 1970, Van Renssealer Potter, un bioquímico estadounidense, escribió un artículo titulado *Bioética, la Ciencia de la supervivencia*, en el que afirmaba que “la humanidad necesita urgentemente una nueva sabiduría que le proporcione el conocimiento de cómo usar el conocimiento para la supervivencia del ser humano y la mejora de su calidad de vida<sup>12</sup>. Para Potter, la Bioética es la ética del conocimiento biológico con el objetivo de mejorar el bienestar de la humanidad. En España, la definición del término Bioética apareció en el diccionario de la lengua española de la Real Academia Española por primera vez en 1992<sup>13</sup>: “disciplina científica que estudia los aspectos éticos de la medicina y la biología en general, así como las relaciones del hombre con los restantes seres vivos”. En su vigésimo tercera edición<sup>14</sup> se define, sin embargo, como “el

estudio de los problemas éticos derivados de la investigación biológica y sus aplicaciones, como la ingeniería genética o la clonación”. El término bioética ha ido cambiando por tanto su sentido, y es claro que abarca las cuestiones morales teóricas y prácticas surgidas de la ciencia de la vida y de las relaciones de la humanidad con el medio ambiente.

### 3. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN CENTROS DE CARÁCTER BÁSICO

Las enfermedades raras (ER), minoritarias, huérfanas o poco frecuentes son enfermedades con una prevalencia baja, definidas en la UE como aquellas que afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas y con determinadas características clínicas, esto es, que sea una enfermedad o trastorno crónico y grave o incapacitante o que ponga en riesgo la vida del paciente. El número total de enfermedades raras no es conocido, pero se estima que existen entre 5.000 y 8.000, la mayoría de base genética, de modo que en su conjunto afectan a un número de personas cercano al 8% de la población mundial, más de 30 millones en la UE. Sus especiales características las hacen diferentes al resto de las enfermedades, particularmente el reducido número de pacientes afectados por cada una de ellas y, en consecuencia, la experiencia limitada en el estudio y tratamiento de las mismas. Las ER, tal y como son definidas en la UE, se caracterizan por la complejidad de su etiología y su diagnóstico, suelen ser crónicas y discapacitantes y poseen una elevada morbilidad y mortalidad.

La mayoría de las ER están causadas por fallo de una ruta metabólica o de señalización celular debido a la afectación de un

**TABLA 2. Estrategias experimentales de la investigación básica en enfermedades raras.**

Aproximación metodológica	Técnicas utilizadas
Utilización de sistemas modelo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genética funcional en ratón, pez cebra, <i>Drosophila</i>, <i>Caenorhabditis</i>, levadura, etc.</li> </ul>
Cultivos celulares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios funcionales</li> </ul>
Estudios bioquímicos, de biología molecular y celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia variedad de técnicas</li> </ul>
Aproximaciones -ómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genómica, Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica, Interactómica</li> </ul>
Bioinformática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelización estructural, Análisis de los datos -ómicos</li> </ul>
Biología de sistemas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de sistemas complejos</li> </ul>

único gen. Por ello, en general, los investigadores básicos se han interesado por las ER de un modo indirecto, debido a que su investigación estaba centrada en profundizar en el conocimiento de un determinado proceso biológico, en el que interviene una proteína codificada por un gen cuyo defecto produce una ER. Bajo el punto de vista de la investigación básica, las estrategias experimentales disponibles para el estudio de las ER son similares a las utilizadas para el estudio de las enfermedades comunes (Tabla 2).

Los avances en bioquímica, biología celular y molecular, genómica y bioinformática han incidido profundamente en la investigación de las bases moleculares de las enfermedades humanas, incluidas las ER. Un itinerario frecuente en la investigación de la fisiopatología de las ER es el avance en la investigación básica de un determinado proceso bioquímico, que se relaciona posteriormente con la alteración en un determinado gen. Esta base permite el descubrimiento de biomarcadores o de dianas

biológicas potenciales para desarrollar fármacos y/o estrategias terapéuticas. Por otro lado, la secuenciación del genoma humano ha provocado una auténtica revolución en el diagnóstico de las ER ya que ha permitido implementar métodos de diagnóstico rápidos y relativamente accesibles, y ha abierto la posibilidad de desarrollar tratamientos en el futuro. A pesar de ello, los mecanismos patogénicos se conocen para un número muy reducido de ER. Para un grupo de ellas se ha identificado la alteración de un determinado gen (o genes), pero solo en algunos casos se conoce con precisión la función de la proteína o ARN que codifica. Únicamente en un número muy reducido de los casos se han descrito las rutas metabólicas o moléculas susceptibles de ser modificadas con aproximaciones terapéuticas. En ello influyen algunas de las barreras y dificultades a las que tiene que hacer frente la investigación en ER, muy particularmente su baja prevalencia. En algunas enfermedades extremadamente raras, el bajo número de individuos

**TABLA 3. Estado de las actividades de investigación básica de enfermedades raras en Europa<sup>15</sup>.**

Tipo de proyecto/estudio	Nº de proyectos
Búsqueda de nuevos genes	513
Búsqueda de mutaciones	595
Expresión génica	281
Correlación genotipo-fenotipo	393
Estudios funcionales <i>in vitro</i>	1048
Generación y estudio de modelos animales	509
Fisiopatología humana	748

afectados implica la falta de muestras biológicas donde desarrollar estudios encaminados a profundizar en la fisiopatogenia de la enfermedad y su etiología. El bajo número de casos también limita la posibilidad de realizar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Otras dificultades se deben a la falta de una financiación adecuada y al reducido número de investigadores comprometidos en la investigación de las ER.

En síntesis, la investigación en ER tiene una contribución muy elevada de investigación considerada tradicionalmente básica. En datos recientes obtenidos de Orphanet<sup>15</sup>, en Europa se desarrollan 5.707 proyectos de investigación centrados en 2.129 ER, de los cuales 4.087 (71,6%) son proyectos de investigación básica (Tabla 3). En España, aunque muchos de los proyectos de carácter básico están siendo realizados por grupos de investigación multidisciplinarios en el entorno de los IIS o el CIBERER, existen muchos grupos en universidades, el CSIC y otros organismos públicos y privados de investigación en los que una parte impor-

tante de su trabajo está centrado en el estudio de las bases bioquímicas y moleculares de las ER. Por tanto, una parte importante de la investigación en ER se desarrolla en relación con grupos clínicos, pero en entornos académicos fuera de los hospitales.

#### **4. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN EL ENTORNO DE LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN BÁSICA**

Los aspectos básicos de la integridad y honestidad que deben aplicarse a cualquier tipo de investigación, y particularmente a la investigación biomédica, afectan sin duda a la investigación en ER. Sin embargo, existen algunos aspectos que, por sus especiales características, les afectan de un modo especial y merecen ser comentados de forma individual.

##### **4.1. Cómo, cuándo y dónde publicar**

El objetivo de la investigación biomédica es comprender las bases moleculares de las

enfermedades humanas para poder desarrollar terapias adecuadas destinadas a curar a los pacientes que las padecen. Para lograr, por ejemplo, desarrollar un fármaco eficaz, se necesita una intensa investigación básica y la generación de numerosos datos moleculares y genéticos, usualmente en laboratorios muy competitivos. La actividad de estos laboratorios se sustenta sobre dos pilares fuertemente conectados, la obtención en concurrencia competitiva de proyectos bien financiados y la publicación de los resultados obtenidos en revistas de la máxima difusión, lo que generalmente implica publicar en revistas de alto factor de impacto. Un buen nivel de proyectos financiados y publicaciones es fundamental además para la promoción profesional en universidades y organismos públicos de investigación, donde los méritos científicos del *curriculum vitae* tienen una mayor valoración que otros méritos académicos.

El profesor Alberto Sols, insigne bioquímico y fundador del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, en su primera clase a los nuevos estudiantes de doctorado les inculcaba el rigor de la investigación, interpretando la famosa frase “publica o perece” (*publish or perish*) como publica y perece. La expresión apareció por primera vez en 1942 en el libro de Logan Wilson *The Academic Man: A study in the Sociology of a profession*<sup>16</sup>. El profesor Sols defendía lo contrario: solo hay que publicar cuando los experimentos realizados se hayan podido interpretar de manera rigurosa, cuando se hayan introducido todos los controles adecuados, cuando se haya podido reflexionar con tranquilidad sobre los datos y

además es necesario publicarlos en la revista adecuada. Recalcaba que el científico que tenía como único objetivo publicar mucho, en general publicaba resultados de poco valor para el avance del conocimiento. Es muy posible que su profesión de médico, que siempre tenía muy presente a pesar de dedicar su vida a investigar en los aspectos básicos de los enzimas, influyera de manera decisiva en su forma de pensar, pero es una enseñanza que tiene plena actualidad y que es esencial para los profesionales que desarrollan su actividad en el campo de la ER.

Un aspecto fundamental en la investigación básica en ER es tener presente que el objetivo de la misma es contribuir a encontrar las vías para curar, prevenir o atenuar la enfermedad. Este objetivo debe primar por encima de aspectos estrictamente académicos. Aspectos imprescindibles son velar por la veracidad y calidad de los datos obtenidos, publicar conjuntos de datos relevantes para la clínica, sin retenerlos de manera innecesaria para conseguir acumular la información exigida en revistas multidisciplinarias de primer nivel, y tener presente siempre las revistas de mayor difusión en el ámbito clínico, no las de mayor factor de impacto. Es a veces triste observar cómo se ha extendido la costumbre, una vez que se han reunido los datos suficientes, de enviarlos a revistas en función de su factor de impacto, sin tener en cuenta su línea editorial o su prestigio. En el caso de las ER, donde la aportación de nuevos datos es esencial, es importante mantener la máxima coherencia en la elección de las revistas.

Un aspecto adicional es la publicación de resultados que, al no ser muy novedosos, no van a poder ser publicados en revistas de alto

impacto. Es, sin embargo, muy importante que en caso de contener información relevante para la práctica clínica, sean difundidos y, por tanto, publicados, preferentemente en revistas de acceso abierto, independientemente de la relevancia curricular que tengan.

#### **4.2. La necesidad de compartir los datos genético-moleculares (y otros) de las enfermedades raras**

En el entorno académico, el reconocimiento es usualmente otorgado a título individual, fundamentalmente a través del liderazgo en proyectos científicos y la autoría senior en publicaciones. Ello ha favorecido la cultura de no compartir datos con posibles competidores, y es muy frecuente en los congresos científicos, que la mayoría de las conferencias de brillantes investigadores formados en la academia se basen únicamente en resultados publicados o en vías de publicación. Otro factor que va cobrando una importancia creciente es la protección de la propiedad intelectual con el fin de generar patentes potencialmente explotables. Estos factores condicionan tanto la rápida diseminación de la información, como el acceso a la misma de la comunidad científica en el momento en que es generada, lo que permitiría reconducir la investigación que desarrolla de manera eficiente.

El problema de la disponibilidad de los datos de manera rápida, o de las diferentes herramientas experimentales que se van generando, como sistemas celulares, modelos animales de enfermedad o potenciales dianas farmacológicas, incide de una manera muy especial en el área de las ER debido a la baja disponibilidad de muestras biológicas y al reducido número de grupos de inves-

tigación que trabajan en una determinada enfermedad. La investigación colaborativa se convierte más que en una buena práctica, en una auténtica necesidad para los investigadores. Existen en este sentido algunos ejemplos interesantes en los que el compartir los datos antes de su publicación es una buena práctica instaurada y/o un prerrequisito para obtener financiación<sup>17</sup>. La política encaminada a acelerar la investigación en ER debe contemplar, sin duda, en el futuro la accesibilidad general a los recursos tanto biológicos como metodológicos y de infraestructuras científicas<sup>18</sup>.

#### **4.3. Protección de datos y relación con los pacientes**

La declaración de Helsinki<sup>19</sup> establece el marco de conducta que debe seguirse para trabajar con muestras humanas e indica con claridad a los investigadores la necesidad fundamental de obtener el consentimiento informado del donante, que en España está regulado por la Ley de Investigación Biomédica 14/2007. Los grupos de investigación básica que trabajan con muestras humanas han incorporado a sus prácticas la correcta elaboración de formularios de consentimiento informado, habitualmente preparados junto con los grupos clínicos con los que colaboran. Por otro lado, los Comités de Ética de la Investigación de las instituciones los supervisan con absoluta profesionalidad, de tal modo que la norma general es el desarrollo de la investigación en los laboratorios básicos en condiciones adecuadas. Sin embargo, aún es necesario incidir en la importancia de trabajar con muestras humanas con la información encriptada, el seguir escrupulosamente la ley de protección de

datos, y el asimilar que el cuidado extremo debe cubrir no solo el periodo de desarrollo del proyecto, sino que se extiende cuando se termina el mismo. Las precauciones para trabajar con muestras humanas son especialmente relevantes en el área de las ER, ya que los pacientes tienen una alta tendencia a participar en los estudios y a ceder muestras con facilidad, en la convicción de que solo con su colaboración se podrá avanzar en el conocimiento de su enfermedad y, por tanto, depositan mucha esperanza en el desarrollo rápido de terapias prometedoras<sup>20</sup>.

Otro aspecto relevante es el contacto de los investigadores básicos con los pacientes. Actualmente, es muy fácil encontrar información por internet y es cada vez más frecuente que familiares de pacientes de una ER contacten con los investigadores para exponerles sus preocupaciones y pedirles ayuda. Las asociaciones de pacientes de ER son también especialmente activas y organizan con frecuencia reuniones con investigadores. La relación complementaria también existe, y en reuniones científicas, tanto nacionales como internacionales, donde se discuten los avances en una ER o un grupo de ER, es una práctica habitual organizar una sesión con los pacientes. Todo ello ha creado una relación investigador-paciente que antes no existía y que es necesario afrontar con el máximo rigor y honestidad, no levantando falsas expectativas y guardando las normas deontológicas de un modo estricto<sup>21,22</sup>. Aunque los investigadores clínicos han recibido formación específica y su actividad profesional les ha permitido adquirir una amplia experiencia en la relación con los pacientes, se trata de un área a desarrollar en el ámbito de los investigadores básicos.

#### 4.4. Formación en la investigación en enfermedades raras

La investigación en ER debe ser una prioridad de las sociedades avanzadas, y esto ha sido ampliamente reconocido en numerosos informes emitidos en los últimos años y en las estrategias desarrolladas por los diferentes países. Entre las numerosas medidas necesarias, una especialmente relevante es la formación en investigación en ER, algo que corresponde en gran medida a la academia y muy particularmente a las universidades. Leonard Cassuto sostiene, en un libro recientemente publicado<sup>23</sup>, que no podemos considerar durante más tiempo que la enseñanza es una actividad que cualquier persona con estudios avanzados puede realizar. Defiende la idea de poner en marcha centros de alta calidad que incorporen métodos de enseñanza modernos, especialmente en la formación predoctoral, excesivamente centrada en el desarrollo de la labor experimental. Es urgente desarrollar una nueva ética en las universidades en la que la prioridad de la educación superior y la formación de doctores sean más cercanas a las necesidades de la sociedad. Una formación doctoral de calidad requiere que se aprenda a aplicar y transmitir el conocimiento a la sociedad, y no quede limitado a las propias universidades. La formación en investigación en ER, con esta nueva óptica, tendría un enorme impacto y sin duda mejoraría en un periodo razonablemente corto de tiempo la forma en la que los laboratorios básicos, y en cierta medida también los clínicos, desarrollarían proyectos que deben tener un objetivo primordial: desarrollar terapias adecuadas que permitan tratar y, si es posible, curar las enfermedades raras.

## 5. CONCLUSIÓN

La transferencia de resultados desde la investigación básica a la práctica clínica de forma rápida y eficaz se ha potenciado con la creación de los CIBER y los IIS, lo que ha permitido la progresiva incorporación de grupos de perfil básico que trabajan en laboratorios de universidades y centros de investigación al estudio de la fisiopatología de numerosas enfermedades, incluidas las ER. Muchos de estos grupos están adscritos al CIBERER o a alguno de los IIS acreditados en nuestro país y su actividad se desarrolla en el entorno académico. Las características singulares de las ER requieren que los investigadores básicos actúen, no solo siguiendo las normas éticas aceptadas internacionalmente en biomedicina, sino que presten especial atención a varios aspectos: i) primar la publicación en revistas de amplia difusión en el ámbito clínico de las ER; ii) publicar con rapidez los resultados que puedan mejorar el diagnóstico y tratamiento de las ER; iii) tener una política activa de compartir datos con otros grupos, favoreciendo la investigación colaborativa; iv) incorporar investigadores clínicos a los grupos de trabajo de forma que se pueda interaccionar con los pacientes de forma profesional; v) preocuparse de la correcta formación de investigadores en el campo de las ER. El investigador básico que trabaja en ER, al igual que el investigador clínico, debe poner su esfuerzo en una sola dirección: mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las profesoras Elena Bogonez y Margarita Alfaro y al profesor José María Carrascosa la lectura crítica del

texto y sus numerosas sugerencias que han ayudado sustancialmente a mejorarlo.

## REFERENCIAS

1. Albornoz M, Sebastián J. Trayectorias de las políticas científicas y universitarias en Argentina y España. Editorial CSIC; 2011.
2. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Disponible en: <http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
3. Horizon 2020. The EU framework program for research and innovation. Disponible en: <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
4. Rozman C. Reflexiones sobre la investigación biomédica en España. *Med Clín (Barc)*. 2003; 120: 19-23.
5. Fanelli D, Costas R, Larivière V. Misconduct policies, academic culture and career stage, not gender or pressures to publish, affect scientific integrity. *Plos One*. 2015; 10: e0127556.
6. Código de buenas prácticas en investigación (UAM) 2013. Disponible en: [https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1234886377819/contenidoFinal/Comite\\_de\\_etica\\_de\\_la\\_investigacion.htm](https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1234886377819/contenidoFinal/Comite_de_etica_de_la_investigacion.htm) [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
7. Recomendaciones del comité de bioética de España con relación al impulso e implantación de buenas prácticas científicas en España. Disponible en: <http://www.comite-debioetica.es/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
8. Bosch X. Safeguarding good scientific practice in Europe. *EMBO Rep*. 2010; 11: 252-7.
9. Resnik DB, Wager E, Kissling GE. Retraction policies of top scientific journals ranked by impact factor. *J Med Lib Assoc*. 2015; 103: 136-9.
10. Pérez Tamayo R, Lisker R, Tapia R. La Construcción de la Bioética. *Textos de Bioética*

- volumen 1. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2007.
11. Álvarez del Río A, Rivero Weber P. El desafío de la Bioética. Textos de Bioética volumen 1. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2009.
  12. Potter VR. Bioethics: bridge to the future. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1971.
  13. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésimo Primera Edición. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  14. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésimo Tercera Edición. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  15. Rodwell C, Aymé S. 2014 report on the state of the art of rare disease activities in Europe. July, 2014. Data extracted from Orphanet concerning EU countries and surrounding countries participating in the Orphanet consortium, February 2014 - EUCERD Joint Action. Disponible en: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  16. Garfield E. What is the primordial reference for the phrase 'publish or perish'? *The Scientist*. 1996; 10: 11.
  17. Duchange N, Darquy S, d'Audiffret D, Callies I, Lapointe AS, Loeve B, et al. Ethical management in the constitution of a European database for leukodystrophies rare diseases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18: 597-603.
  18. Mascalzoni D, Dove ES, Rubinstein Y, Dawkins HJ, Kole A, McCormack P, et al. International charter of principles for sharing bio-specimens and data. *Eur J Hum Genetics*. 2015; 23: 721-8.
  19. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  20. Kleiderman E, Knoppers BM, Fernández CV, Boycott KM, Ouellette G, Wong-Rieger D, et al. Returning incidental findings from genetic research to children: views of parents of children affected by rare diseases. *J Med Ethics*. 2015; 40: 691-6.
  21. Ahmed R, Duerr U, Gavenis K, Hilgers R, Gross O. Challenges for academic investigator-initiated pediatric trials for rare diseases. *Clin Ther*. 2014; 36: 184-90.
  22. Ponder M, Statham H, Hallowell N, Moon JA, Richards M, Raymond FL. Genetic research on rare familial disorders: consent and the blurred boundaries between clinical service and research. *J Med Ethics*. 2008; 34: 690-4.
  23. Cassuto L. *The Graduate School Mess. What caused it and how we can fix it*. Harvard University Press; 2015.

6

## Marco regulatorio de la investigación con medicamentos huérfanos en la Unión Europea

*César Hernández*

## CONTENIDO

Resumen .....	89
1. Introducción .....	90
2. La regulación de medicamentos huérfanos.....	90
3. La exclusividad comercial como incentivo para la I+D de medicamentos huérfanos .....	92
4. La nueva regulación de ensayos clínicos .....	94
5. Herramientas de autorización y acceso a los medicamentos huérfanos .....	96
5.1.a. Autorización condicional y autorización en circunstancias excepcionales .....	97
5.1.b. Evaluación acelerada.....	98
5.2. Proyectos piloto en marcha: esquemas de desarrollo adaptativo y asesoría científica paralela .....	98
5.3. Uso compasivo y esquemas nacionales de acceso .....	99
5.4. Propuesta para mejorar el diálogo temprano para facilitar la evaluación acelerada de medicamentos prioritarios (PRIME) .....	100
6. Conclusión.....	100

## RESUMEN

La investigación con medicamentos huérfanos está influenciada no tanto por el marco regulatorio de la investigación clínica con medicamentos, como por la propia regulación de medicamentos huérfanos y la regulación del acceso a los mismos. Mientras que se puede considerar que, no sin externalidades negativas, la regulación actual de medicamentos huérfanos ha promovido la investigación, desarrollo y existencia de los mismos –1.406 medicamentos designados como huérfanos y 113 medicamentos huérfanos que han llegado a alguna fase de la autorización en la Unión Europea en los últimos 15 años– el sistema ha experimentado al mismo tiempo una tensión importante en el acceso a dichos medicamentos. La principal causa es la falta de integración que se ha producido en el proceso que abarca desde el desarrollo al acceso pasando por la autorización y las decisiones de precio y reem-

bolso. La investigación debe beneficiarse de la nueva regulación europea y nacional de ensayos clínicos que elimina trabas innecesarias, pero, sobre todo, se beneficiará de la integración de los procesos de desarrollo, autorización y acceso. En este sentido hay diferentes herramientas, ahora mismo en discusión en la Unión Europea, para facilitar el acceso a los medicamentos en general y los huérfanos en particular. De este paquete de herramientas forman parte las autorizaciones condicionadas y en circunstancias excepcionales, la evaluación acelerada, los esquemas nacionales de acceso precoz y conceptos más actuales, como los esquemas de desarrollo adaptativo, la asesoría científica paralela y la propuesta de medicamentos prioritarios. De la medida en que regulación, acceso e investigación conformen un continuo y de la capacidad de todos los implicados en darle sentido a estas herramientas dependerá su éxito.

## 1. INTRODUCCIÓN

La investigación de las enfermedades raras (ER) tiene dos vertientes relacionadas pero no necesariamente idénticas. La primera tendría como único objetivo la generación de conocimiento sobre la enfermedad, su historia natural o diferentes modalidades de tratamiento. La segunda vertiente comparte estos objetivos pero tiene además la mirada puesta en la autorización de un medicamento concreto y es esclava, de alguna manera, de la propia dinámica de la regulación y acceso a los medicamentos. Este es el motivo por el que quizá la regulación ha modelado más la investigación de medicamentos para ER que al revés. Probablemente será la perspectiva del acceso al medicamento huérfano (MH) la que marque en el próximo futuro la orientación que tome la propia investigación en este campo.

## 2. LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

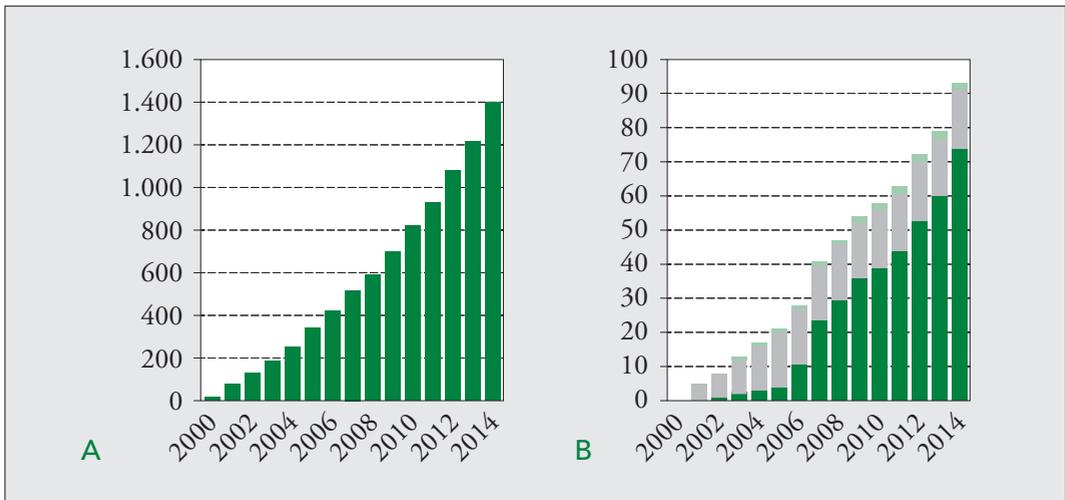
El objetivo principal, único probablemente, de la regulación de MH es favorecer la investigación de medicamentos para las ER. Por lo tanto, aunque no directamente relacionado con la investigación en sí misma, es un aspecto clave para comprender hacia dónde se dirige la investigación en estas enfermedades.

Los mecanismos de mercado existentes no bastan por sí mismos para que se aborde el desarrollo de medicamentos en determinadas patologías (notablemente, ER y medicamentos para niños –a veces ambas cosas a la vez). Específicamente, la “falta de interés comercial” de los MH se suple entonces financiando su investigación, ofreciendo ventajas reguladoras para incentivar

su desarrollo y, aunque no explícitamente sí de forma implícita, aceptando que el precio una vez en el mercado debe permitir el retorno de la inversión<sup>1</sup>.

Hay pocas dudas sobre que el Reglamento europeo de MH<sup>2</sup> ha tenido un efecto positivo sobre la investigación de medicamentos para ER. Los números reflejan claramente un incremento anual en las designaciones de MH (Fig. 1A) y en la autorización de un número creciente, pero aún limitado, de MH (Fig. 1B). Según datos publicados por la propia Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su página web, el número de designaciones huérfanas por parte de la Comisión Europea a finales de 2014 era de 1.406<sup>3</sup>. El número de medicamentos autorizados que seguían manteniendo su condición de huérfano a octubre de 2015 era de 84, a lo que habría que sumar 2 medicamentos que fueron retirados por el titular después de su autorización y 17 que perdieron su condición de huérfanos por la finalización del periodo de exclusividad de mercado (catorce) o a solicitud del titular (tres). Si añadimos otros diez MH que fueron presentados como tales y posteriormente retirados durante la evaluación o por una opinión negativa del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, la cifra total de MH que han llegado a alguna fase de la autorización en la UE ha sido de 113 en los últimos 15 años<sup>3</sup>.

Por lo tanto, el volumen de nuevas solicitudes representa un desafío para los reguladores ante la escasez de datos sobre las ER y ha desencadenado una reflexión y un amplio debate, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea, sobre cómo adaptarse al creciente interés por las ER y el desarrollo



**Figura 1. A)** Número acumulado de designaciones de medicamentos huérfanos en el periodo 2000-2014. **B)** Número acumulado de medicamentos huérfanos autorizados por la Comisión Europea en el periodo 2000-2014 (*en color verde oscuro se muestran los medicamentos que siguen manteniendo su condición de huérfano, en gris los que han perdido esta condición por la finalización del periodo de exclusividad de mercado y en verde claro los que han perdido esta condición a solicitud del titular*).

de MH. Cada vez son más las compañías que se adentran en el terreno de los MH y presentan datos por primera vez en el campo de una enfermedad en gran medida desconocida y con un marco regulatorio complejo y a veces por desarrollar. De hecho, y al mismo tiempo que en los números se plasma el efecto positivo de la regulación de MH, el sistema ha experimentado una tensión importante en el acceso a dichos medicamentos<sup>4-7</sup>. Aunque pueden esgrimirse diferentes motivos para que se haya producido este desencuentro entre disponibilidad (entendida como autorización) y acceso a los MH, a mi juicio la principal causa es la falta de integración que se ha producido en el proceso que abarca desde el desarrollo al acceso pasando por la autorización y las decisiones de precio y reembolso. En este sentido, la propia regulación de MH y el uso

que se ha hecho de ella puede haber generado algunos de los problemas<sup>8</sup>. Por ejemplo, existe un cierto equívoco en la consideración para diferentes actores de lo que representa una designación como MH. No es infrecuente que una designación de este tipo sea presentada al público general como una autorización en una indicación determinada, lo cual contribuye a crear falsas expectativas en un momento en el que el desarrollo clínico puede no haber comenzado aún. Del mismo modo, la autorización de un MH, incluso bajo una autorización condicionada o en circunstancias excepcionales de las que hablaremos más adelante, es presentada a menudo como un paso definitivo en la cura de una enfermedad, más que como una oportunidad de avanzar en el hallazgo de un tratamiento mejor. La falta de encaje entre unas expectativas no del todo justificadas y

la realidad del producto terminan jugando en contra del propio concepto de ER y MH.

Un segundo problema es la adecuación de los incentivos. La legislación identifica dos claros incentivos, como son la propia designación de MH (que abre la puerta a beneficios en términos de ayuda a la investigación y asesoría regulatoria) y el periodo de exclusividad de mercado de 10 años en la Unión Europea (UE). El tercer incentivo, un precio alto independiente a cualquier otra consideración, no está contemplado en la legislación pero es, de alguna manera, una consecuencia casi directa de la misma. Algunos cuestionan si la legislación actual ha abierto la puerta a la posibilidad de obtener una misma recompensa muchas veces a lo largo del ciclo de vida de un medicamento huérfano<sup>9,10</sup>. Es muy importante evitar la duplicación o el solapamiento de los incentivos y definir qué incentivos están ligados a la investigación y desarrollo, cuáles a la autorización de comercialización y cuáles al valor clínico del medicamento. La designación como huérfano exime de tasas reguladoras, proporciona asistencia gratuita en el diseño de protocolos y acceso directo al procedimiento centralizado. Todos los productos designados como huérfanos se benefician de estos incentivos con independencia de que sean finalmente autorizados o no. Está claro que la legislación recompensa y promueve el mero desarrollo de MH, no necesariamente su valor.

Sería necesario identificar otras vías adicionales que promuevan la investigación y que no estén ligadas a su resultado final (ya sea este una mera autorización o un valor terapéutico añadido frente a una alternativa). Es decir, que se prime la investigación en ER

sin que ello esté ligado necesariamente a la obtención de un producto “de éxito”. Hay que resaltar aquí el papel que juega la academia y otros pequeños sectores no industriales en el descubrimiento de nuevas moléculas, en contraposición a su traslación clínica en manos de la industria. Mientras que menos del 25% de las nuevas moléculas están en manos de compañías farmacéuticas medianas y grandes en el origen, más del 75% son comercializados finalmente por este tipo de compañías<sup>11</sup>. Por el contrario, más del 75% de las moléculas nuevas tienen su origen en pequeñas y medianas empresas, la academia, organismos públicos o partenariado público/privado o privado/privado mientras que solo un 22% acaban siendo comercializadas por pequeñas y medianas empresas (ninguna por otro tipo de organismo)<sup>11</sup>. Este aspecto no solo es importante de cara a la distribución de los incentivos sino, como se verá más adelante, a la hora de diseñar instrumentos reguladores y de acceso que permitan esta transición sin exacerbar el riesgo de fracaso regulador pero también sin duplicar los incentivos para el desarrollo de productos.

### 3. LA EXCLUSIVIDAD COMERCIAL COMO INCENTIVO PARA LA I+D DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

De todos los incentivos no ligados al precio, la exclusividad de mercado es sin duda el más potente de cara al desarrollo de MH. Sin embargo, es también uno de los que más se presta a situaciones en las que se pueden aprovechar las zonas grises de la regulación. La exclusividad de mercado de 10 años se consigue para la primera autorización de un MH en una indicación específica y, por lo tanto, la única consideración que se tiene en

cuenta es el tiempo<sup>2</sup>. Dicho de otro modo, dos medicamentos que se desarrollan en paralelo para una misma indicación huérfana sin que ninguno de ellos pueda ser superior al otro, dejaría la exclusividad de mercado en manos de la primera autorización, aun en el caso de que la segunda fuera tan buena como la primera. En estas circunstancias, el acceso se ve más comprometido que si ambas moléculas pudieran llegar al mercado.

Otros obstáculos potenciales son el solapamiento de los 10 años de protección de datos que se aplican a todos los medicamentos de acuerdo a la Directiva 2001/83/CE que regula la autorización de medicamentos en la UE y los 10 años de exclusividad de mercado de la regulación de MH (que *de facto* podrían extender la protección a 20 años), la reconversión de viejos productos en nuevos MH (con lo que se elimina una alternativa disponible para reconvertirla en un medicamento sujeto a exclusividad) o, por ejemplo, los MH que obtienen esta protección de mercado pero no tienen ventajas significativas frente a una formulación magistral o un tratamiento no farmacológico que forma parte de la práctica clínica habitual. Teniendo en cuenta que más allá de la investigación, el acceso real al MH debería ser el objetivo último de la legislación, la explotación de estas zonas grises de la regulación puede no ya jugar en contra de la propia regulación, sino ser además un obstáculo en el acceso a los MH.

Otro aspecto a considerar en la regulación que impacta directamente sobre la investigación de MH es la interpretación que se haga del beneficio significativo (*significant benefit*) que todo MH debe demostrar para beneficiarse de la designación como tal

después de la autorización. Hay que decir que la orientación del beneficio significativo, que ha funcionado bien para desarrollar el producto, incluso para su autorización, fracasa sin embargo en las etapas posteriores de precio/reembolso. Mientras que cualquier beneficio sobre cero puede ser considerado significativo cuando se trata de promover la investigación de una ER, esta significación puede ser más cuestionable en fases posteriores. Convendría tener muy claro que el beneficio significativo tiene una consideración distinta en cada momento y que, de cara a establecer el valor del MH para el acceso, son necesarias mediciones de la magnitud del efecto de forma tan objetiva como sea posible (por ejemplo, con comparaciones directas cuando ello sea posible). Del mismo modo, aunque un diferente mecanismo de acción debe ser alentado, debe estar claro que ello no siempre significa una diferencia clínica significativa sobre otros tratamientos empleados en la práctica clínica habitual. Es importante, de nuevo, separar los incentivos de la investigación (la búsqueda de diferentes mecanismos de acción que debe ser promovida) frente a los incentivos ligados al valor final del producto (que pueden existir o no).

Finalmente, en el caso de enfermedades ultra raras especialmente, debe evitarse la competición entre diferentes promotores y, por el contrario, promover la colaboración. Reconociendo que hay múltiples dificultades alrededor de esta idea, en el caso de enfermedades ultra raras debería generarse una agenda común de investigación liderada por instituciones públicas y en la que el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA podría jugar un papel más activo. En estos casos, en el que varios medicamentos

pueden “competir” por una población de enfermos extremadamente limitada, se corre un riesgo alto de fracasar o de poder otorgar los incentivos en aquella alternativa que no sea la mejor. En estos casos, quizá el proceso debería empezar antes dando solo la designación de MH a aquellas alternativas más plausibles o clasificando la designación de acuerdo con la plausibilidad de las opciones. Se trata de una opción difícil que requeriría la reevaluación sistemática de todas las opciones cada vez que se presenta una nueva, pero podría ayudar a evitar la competición en el reclutamiento de pacientes para enfermedades ultra raras.

#### 4. LA NUEVA REGULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

La nueva regulación europea de ensayos clínicos<sup>12</sup>, que deroga la Directiva 2001/20/CE, establece en el noveno considerando de su preámbulo que “debe fomentarse la investigación clínica para el desarrollo de medicamentos huérfanos, (...)”. El proyecto de nuevo Real Decreto de ensayos clínicos también incluye, en el preámbulo, una mención a que “es necesario, además, fomentar la investigación clínica de medicamentos huérfanos y de medicamentos destinados al tratamiento de grupos de población como niños, mujeres y ancianos que tradicionalmente han estado poco representados en la investigación clínica”. Sin embargo, ni el Reglamento europeo ni el proyecto de Real Decreto contienen ninguna disposición específica para la investigación de ER en el articulado.

Como se ha comentado anteriormente, los incentivos a la investigación de medicamentos para ER no están contemplados en

la legislación de ensayos clínicos sino en la propia legislación de medicamentos huérfanos. Ello no quiere decir que la investigación en este tipo de medicamentos no se vaya a beneficiar de varios aspectos generales contenidos en la nueva regulación europea y nacional. Por ejemplo, de la evaluación coordinada entre los Estados miembros y de los plazos muy tasados que impone la regulación europea, o de la evaluación por un único Comité de Ética de la Investigación y de la participación de expertos y pacientes en los mismos, que marca el proyecto de real decreto.

Una medida indirecta de en qué medida han funcionado los incentivos recogidos en la regulación de MH está en el porcentaje de ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España para ER a lo largo de los dos últimos años. Un 16,33% (124/759) y un 16,38% (117/714) de los ensayos clínicos autorizados en España en 2013 y 2014, respectivamente, estaban dirigidos a evaluar medicamentos en ER. Para hacernos una idea de si esta cifra es alta o baja, podemos compararla con el porcentaje que han representado los MH sobre el total de medicamentos con opinión positiva del CHMP de la EMA en 2014 (un 20,7% o 17/82) o sobre el total de nuevos medicamentos (excluyendo genéricos y biosimilares) durante el mismo periodo (un 42,5% o 17/40)<sup>13</sup>. En todo caso, los ensayos clínicos en el campo de la oncología representan la inmensa mayoría de ensayos clínicos en ER en comparación con otras áreas (Tabla 1). Sin embargo, mientras que globalmente los MH representan en España el 25% de los ensayos autorizados en 2014 en el campo de la oncología o el 28,8% en el campo de

**TABLA 1. Ensayos clínicos autorizados con medicamentos para enfermedades raras en 2013-2014, por tipo de proceso o enfermedad. Datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Códigos MeSH	2013	2014	Total
<b>Procesos [G]</b>			
Fenómenos metabólicos [G03]	0	2	<b>2</b>
Fenómenos fisiológicos celulares [G04]	1	0	<b>1</b>
Fenómenos genéticos [G05]	2	0	<b>2</b>
Fenómenos fisiológicos respiratorios y circulatorios [G09]	2	1	<b>3</b>
Fenómenos fisiológicos aparato digestivo y oral [G10]	0	1	<b>1</b>
Procesos del sistema inmunológico [G12]	3	2	<b>5</b>
<b>Enfermedades [C]</b>			
Infecciones bacterianas y micosis [C01]	3	1	<b>4</b>
Enfermedades virales [C02]	1	1	<b>2</b>
Cáncer [C04]	50	60	<b>110</b>
Enfermedades musculoesqueléticas [C05]	3	3	<b>6</b>
Enfermedades del sistema digestivo [C06]	1	1	<b>2</b>
Enfermedades respiratorias [C08]	4	2	<b>6</b>
Enfermedades del sistema nervioso [C10]	6	11	<b>17</b>
Enfermedades de los ojos [C11]	4	2	<b>6</b>
Enfermedades cardiovasculares [C14]	4	4	<b>8</b>
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático [C15]	11	8	<b>19</b>
Enfermedades congénitas y hereditarias y anomalías neonatales [C16]	13	10	<b>23</b>
Enfermedades de la piel y del tejido conectivo [C17]	1	1	<b>2</b>
Enfermedades nutricionales y metabólicas [C18]	7	0	<b>7</b>
Enfermedades hormonales [C19]	2	1	<b>3</b>
Enfermedades del sistema inmune [C20]	4	3	<b>7</b>
Traumatismos, envenenamientos y enfermedades profesionales [C21]	0	1	<b>1</b>
Síntomas y patología general [C23]	2	1	<b>3</b>
<i>Total</i>	<i>124</i>	<i>116</i>	<i><b>240</b></i>

las enfermedades neurológicas, por ejemplo, el 71,8% de los ensayos en enfermedades y alteraciones congénitas, hereditarias y neonatales correspondía a MH.

La autorización de ensayos clínicos en ER requiere afrontar algunos desafíos inevitables, como hacer frente a ensayos clínicos con menor número de pacientes<sup>14</sup> (véase el capítulo 7). Dicho esto, es necesario admitir que, incluso dentro del concepto de ER, estamos hablando de entidades tremendamente variables. Mientras que para algunas enfermedades será posible reunir unos pocos cientos de pacientes, en otras el número de pacientes potencialmente candidatos al reclutamiento puede coincidir con el universo de pacientes existentes. La evaluación coordinada dentro del procedimiento voluntario de armonización o dentro de los procedimientos previstos en el nuevo reglamento permitirá, sin embargo, con toda probabilidad, afinar y homogeneizar los procedimientos de autorización de ensayos clínicos con MH en la UE.

## 5. HERRAMIENTAS DE AUTORIZACIÓN Y ACCESO A LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Durante muchos años la barrera de la autorización fue el único obstáculo al acceso. Aunque la autorización sigue siendo una condición *sine qua non* para el acceso, es difícil no constatar que se han ido añadiendo sucesivas barreras en el sistema que han motivado una auténtica crisis en el acceso a medicamentos. Nos encontramos ante un problema global que se ha ido agravando progresivamente en los últimos años. Tenemos que estar preparados para adoptar una cantidad ingente de innovación hasta un nivel nunca visto hasta este momento. En todo caso, sea el volumen

de la innovación ingente o no, lo que parece absolutamente necesario es cuestionarnos si el camino recorrido hasta aquí es el correcto o es necesario abordar algún tipo de “reforma” en el sistema.

La desintegración y fragmentación del proceso de acceso a los nuevos medicamentos con evaluaciones a veces redundantes de los mismos datos ha agudizado seguramente los problemas estructurales, tensionando además en exceso el sistema. Aunque este problema no es específico de los MH, sí se hace muy evidente para estos, por lo que parece oportuno discutirlo en relación a los mismos.

Existe una corriente de opinión actualmente obsesionada por acelerar la autorización de medicamentos como si, salvado este escollo, todo estuviera resuelto. Las medidas puestas en marcha en otros países como Estados Unidos o Japón, tienen su respuesta en la UE en las clásicas autorizaciones condicionadas y en circunstancias excepcionales, la evaluación acelerada y conceptos más actuales y controvertidos como los esquemas de desarrollo adaptativo, el diálogo precoz y la asesoría científica paralela y el PRIME. En paralelo, los Estados miembros de la UE exploran sus esquemas de acceso precoz (o de uso de medicamentos antes de la autorización). La clave de cada uno de estos conceptos es cómo aprovechar las flexibilidades que ofrece la legislación actual para facilitar el desarrollo y acceso a los medicamentos, no solo huérfanos pero también huérfanos, porque tratan de dar soluciones a algunos de los problemas que existen para el desarrollo de este tipo de medicamentos.

La visión de los diferentes agentes del sistema es muy variable. Mientras algunos

ven en estas herramientas un coladero para la autorización de cualquier medicamento con independencia de cualquier otro criterio<sup>15,16</sup>, otros creen que –específicamente en el caso de determinado tipo de enfermedades ultra raras– cualquier otro desarrollo abocaría a la imposibilidad de autorizar determinado tipo de medicamento<sup>17</sup>. El conocimiento de estas herramientas es importante, no ya porque pueden formar parte del elemento acceso que hemos mencionado un poco más arriba, sino porque de ellas va a depender finalmente el proceso de investigación que tiene como objetivo la comercialización de un medicamento. En las siguientes líneas revisaremos la aplicabilidad actual y futura de estos conceptos, con especial mención al mundo del MH, pero sin entrar en mecanismos de precio y reembolso.

### **5.1.a. Herramientas ya existentes en la UE: autorización condicional y autorización en circunstancias excepcionales**

Ambos tipos de autorización se encuentran en la legislación actual y se utilizan para autorizar medicamentos precozmente con menos datos de los que habitualmente serían requeridos en circunstancias en las que el beneficio excede los riesgos. La diferencia básica entre una y otra está en que, mientras que para la autorización condicional se espera que el titular pueda completar los datos, para la autorización en circunstancias excepcionales se concede que el solicitante no puede aportar datos clínicos completos o de seguridad del medicamento en condiciones normales de uso debido a circunstancias como aspectos éticos o la rareza de la propia enfermedad.

La autorización condicional siempre se concede por el CHMP (no a solicitud del titular del medicamento) y tiene cuatro requerimientos<sup>18</sup>: a) que la relación beneficio/riesgo sea positiva, b) que el solicitante esté en disposición de proporcionar datos completos de ensayos clínicos, c) que se trate de una necesidad médica no cubierta, y d) que el beneficio para la salud pública supere los riesgos. Una autorización condicional está sujeta al cumplimiento de obligaciones específicas por parte del titular (presentación de resultados de ensayos clínicos en marcha, estudios de seguridad, registros, etcétera) que tienen que ser publicadas y son revisadas anualmente. Cuando se considera que los datos están completos, la autorización deja de estar condicionada y se concede una autorización completa.

La autorización condicional solo puede concederse en medicamentos para el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades seriamente debilitantes o potencialmente mortales, medicamentos para ser usados en situaciones de emergencia en respuesta a amenazas para la salud pública debidamente reconocidas por la Organización Mundial de la Salud o medicamentos designados como huérfanos. Desde el inicio de las actividades de la EMA y hasta 2014 se han concedido un total de 24 autorizaciones condicionales, de las que siete se han convertido en autorizaciones completas, dos están pendientes de decisión, dos fueron retiradas por lo titulares por motivos comerciales y trece siguen manteniendo el estatus de condicionada<sup>19</sup>. La mitad de las veces en las que se ha concedido una autorización condicionada (12/24) ha sido a MH (en 8 de ellos coincidía la circunstancia de enfermedad

grave y/o seriamente debilitante y la condición de huérfano del medicamento)<sup>18,19</sup>. Es decir, solo en 12 de los 103 MH autorizados (11,6%) se ha utilizado la figura de la autorización condicional. Ninguna autorización condicional ha sido revocada o suspendida después de la misma, aunque tres productos (que se usaban juntos para la misma indicación) fueron retirados debido a los hallazgos de un ensayo clínico en marcha después de una opinión positiva del CHMP pero antes de la autorización de comercialización<sup>19</sup>.

Las autorizaciones condicionales tienen varios problemas. Se basan en conceptos un tanto equívocos o excesivamente poco detallados, como “necesidad médica no cubierta”, “interés para la salud pública” o “sobre la base de datos menos completos de los que normalmente serían requeridos para autorizar un medicamento”<sup>18</sup>. Además, la condicionalidad es percibida más como algo negativo que positivo. Para muchos es más una opción de rescate que algo planeado prospectivamente. Las obligaciones específicas son consideradas una carga para la industria y muchas veces se trata de ocultar esta condición de forma deliberada por las dificultades que genera en los procedimientos de precio y reembolso.

### **5.1.b. Herramientas existentes en la UE: Evaluación acelerada**

El artículo 14(9) del Reglamento (EC) No 726/2004<sup>20</sup>, establece que cuando se solicita una autorización de comercialización para un producto que tiene un interés mayor desde el punto de vista de la salud pública y en particular desde el punto de vista de la innovación terapéutica, el solicitante puede pedir una evaluación acelerada. En estas cir-

cunstancias, el tiempo se reduce a 150 días de evaluación. Entre 2006 y 2014 ha habido 51 solicitudes de evaluación acelerada, de las que 24 se han concedido y 27 se han denegado<sup>19</sup>.

### **5.2. Proyectos piloto en marcha: esquemas de desarrollo adaptativo y asesoría científica paralela**

Los MH parecen especialmente adecuados para aplicar una forma progresiva de desarrollo, autorización y puesta en el mercado. Realmente, no hay nada excesivamente nuevo en el marco conceptual de los esquemas de desarrollo adaptativo. De hecho, muchos países europeos tienen programas de acceso a través de ensayos clínicos de acceso expandido o programas de uso compasivo que podrían conectar directamente con esta idea.

El objetivo es encontrar una vía progresiva para desarrollar productos a través de un diálogo precoz que involucre a todas las partes interesadas. Los productos candidatos deberían cumplir con la posibilidad de tener un plan de desarrollo iterativo (empezar en una subpoblación bien definida y ampliarla, o bien poder optar a una autorización de comercialización condicional basada, por ejemplo, en variables subrogadas que luego se confirmen en variables más duras). De fondo, debe existir la posibilidad de complementar con datos de práctica clínica real los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos, y que se trate de un medicamento destinado a una necesidad médica no cubierta.

Los esquemas de desarrollo adaptativo requieren necesariamente de una asesoría científica paralela de la EMA y las agencias

de tecnología sanitaria, pero esta herramienta no es exclusiva de los esquemas de desarrollo adaptativo. Hasta ahora se están llevando a cabo en el marco del proyecto piloto de la EMA, y se han valorado 39 candidatos, de los cuales 11 han sido seleccionados para iniciar el proceso de discusión con los solicitantes. De estos 11 productos, cuatro son de pequeñas y medianas empresas, 5 son MH y 2 son terapias avanzadas. Siete de estos productos están en la primera fase del proyecto piloto y dos de ellos han avanzado hasta la segunda fase<sup>21</sup>.

Para que el resultado de los esquemas de desarrollo adaptativo sea el esperable, desarrollo, autorización y acceso deben ser vistos como un continuo más que como pasos separados para conseguir cada uno de los incentivos de forma independiente. Lo realmente interesante aquí sería cómo utilizamos la herramienta. Los esquemas progresivos o adaptativos deberían cambiar la cultura de todos los implicados, porque son más una herramienta que un fin en sí mismo. En este sentido, los esquemas de desarrollo adaptativo podrían constituir una forma realista para aproximar la decisión de autorizar de una forma gradual, más que como un fenómeno todo/nada, habitual en el clásico proceso regulatorio de autorización de medicamentos<sup>22</sup>. Pero para ello hay que salvar importantes escollos, como quién y cuánto se pagará por un medicamento que aún no está autorizado, si el precio será condicional o no, que no se reduzcan los estándares de seguridad (se acepta incertidumbre pero no menos seguridad), si la eventual disminución en los costes de desarrollo se traslada a los costes finales del producto, si es posible controlar el uso *off-label* de este tipo de productos, en

qué medida los datos de práctica clínica real (*real world data*) pueden sustituir a los de ensayos clínicos y cómo se van a trasladar a la regulación de los mismos. En definitiva, si se ayuda a integrar el proceso de evaluación en torno al medicamento y no en torno a la metodología. Si, por el contrario, no se integra y se mantiene una visión parcelada, solo tendremos un juguete regulatorio que únicamente servirá para que lleguen al mercado productos inmaduros que agudizarán el problema de acceso en un escalón posterior.

### 5.3. Uso compasivo y esquemas nacionales de acceso

Como se ha comentado anteriormente, existen programas de acceso a nivel nacional<sup>23-27</sup> por los que, en nuestra opinión, se podría (y debería) canalizar la obtención de datos de práctica clínica real como complemento a los ensayos clínicos. En especial, y una vez clarificado que no hablamos de “autorizaciones adaptativas”<sup>28</sup> sino de esquemas de desarrollo adaptativos que finalmente llevan a una única autorización, estos esquemas nacionales de acceso precoz podrían, sin un gran esfuerzo, proporcionar estos datos adicionales, salvando algunos de los escollos que se han comentado en el punto anterior.

En concreto, datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios muestran que un total de 740 pacientes recibieron MH no autorizados o autorizados pero pendientes de una decisión de precio/financiación dentro de los programas de uso compasivo a lo largo de los últimos dos años. Casi el 70% (n= 514) de los usos compasivos autorizados lo fueron en pacientes con cáncer, el 23,5% (n= 174) en hipertensión pulmonar y en fibrosis pulmonar, y el 7% (n= 52)

en enfermedades como Gaucher, Morquio, Duchenne, déficit de lipasa ácida lisosomal y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

En este contexto, es muy importante desarrollar un marco estable para los registros de ER. Los registros son necesarios con diferentes objetivos como, por ejemplo, generar conocimiento sobre la historia natural de las enfermedades, hacer frente a compromisos regulatorios después de la autorización, o sostener los esquemas de acceso al mercado. Sin embargo, aunque la tecnología está disponible, solo unos pocos registros producen regularmente datos que puedan considerarse útiles para la regulación. Los registros de MH, y también del resto de medicamentos, se centran normalmente en el estudio del medicamento y/o en el interés del titular de la autorización de comercialización y, por tanto, la utilidad para el análisis de los datos es bastante limitada. Como alternativa, los registros de ER (especialmente ultra-raras) no deberían estar vinculados al medicamento, sino a las enfermedades. Es un tema que hay que afrontar necesariamente, pero que aún dista de estar resuelto.

#### **5.4. Propuestas futuras: Propuesta de medicamentos prioritarios**

Las pequeñas y medianas empresas y/o la academia son la fuente de muchos medicamentos innovadores, pero en ocasiones carecen de capital inversor y de experiencia reguladora para realizar el desarrollo clínico y llevar los productos hasta la autorización. Además, muchas de ellas están interesadas en avanzar la investigación de sus productos lo máximo posible porque así el valor será mayor que si lo abandonan en las fases más iniciales. Esta falta de capital o experiencia

puede hacer que un producto termine retrasando su acceso al mercado o, incluso, nunca acceda, cuando con una asesoría reguladora en las primeras fases podría cambiar el resultado final.

En este contexto, la EMA ha propuesto un esquema de desarrollo nuevo llamado propuesta de medicamentos prioritarios (PRIME)<sup>29</sup>. El PRIME estaría dedicado a un subgrupo de medicamentos con el potencial de cubrir alguna necesidad de salud pública y establecería un camino específico para dichos productos con un refuerzo de su asesoría reguladora y científica. El proyecto se enmarca en una plataforma europea de iniciativas nacionales para apoyar la innovación que identificaría este tipo de productos en fases muy iniciales de su desarrollo y estaría basado en los criterios de la evaluación acelerada y algunos elementos de la autorización condicionada (enfermedad seriamente debilitante o potencialmente mortal, necesidad médica no cubierta, actividad potencial prometedora) o hasta qué punto se espera que tenga un impacto importante en la práctica médica o la magnitud de su valor añadido. Esta referencia a la magnitud del valor añadido es la primera vez que aparece dentro del procedimiento de autorización porque, aunque en la legislación de MH se habla de beneficio significativo, en la práctica la magnitud del cambio no influye.

## **6. CONCLUSIÓN**

La regulación actual de MH ha promovido la investigación, desarrollo y existencia de los mismos pero su desarrollo e implementación ha encontrado algunas limitaciones que han generado tensión, sobre todo, en el acceso de los pacientes a estos medicamen-

tos. Las legislaciones europea y nacional de ensayos clínicos debe favorecer el desarrollo de MH al simplificar los procedimientos. Sin embargo, es necesario poner en marcha nuevas herramientas de autorización y acceso que, sin reducir los estándares de la autorización, faciliten el acceso a los medicamentos en general y los MH en particular desde una perspectiva en la que investigación, regulación y acceso conformen un círculo que se retroalimente para generar conocimiento y soluciones a problemas concretos.

## REFERENCIAS

- Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*. 2015; 10: e0140002.
- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
- European Medicines Agency. Orphan Medicines Figures 2000/2014 Update 01/01/2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf) [Consultado el 3 de noviembre de 2015].
- Kanters TA, Hakkaart L, Rutten-van Mólken MP, Redekop WK. Access to orphan drugs in western Europe: can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015; 15: 557-9.
- Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 109.
- Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 2010; 97: 173-9.
- McCabe C. Balancing economic, ethical and equity concerns in orphan drugs and rare diseases. *EJHP*. 2010; 16: 22-4.
- Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010; 95: 216-28.
- Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. *BMJ*. 2014; 348: g1445.
- Brian P. O'Sullivan, David M. Orenstein, Carlos E. Milla. Pricing for orphan drugs. Will the market bear what society cannot? *JAMA*. 2013; 310: 1343-4.
- Lincker H, Ziogas C, Carr M, Porta N, Eichler HG. Regulatory watch: Where do new medicines originate from in the EU? *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13: 92-3.
- Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
- European Medicines Agency. Annual report 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2015/04/WC500186306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186306.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 2008; 371: 2051-5.
- "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier Access. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/3c\\_prescrire\\_position\\_paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescrire_position_paper.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
- Gonsalves G, Zuckerman D. Will 20th century patient safeguards be reversed in the 21<sup>st</sup> century? *BMJ*. 2015; 350: h1500.

17. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 426-37.
18. European Medicines Agency. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 8726/2004. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/stamp\\_3\\_14\\_3a\\_guideline\\_on\\_conditional\\_ma\\_-\\_public\\_consultation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/stamp_3_14_3a_guideline_on_conditional_ma_-_public_consultation.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
19. European Medicines Agency. Experience with early access tools in centralised procedure. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_6\\_c\\_early\\_access\\_tools\\_in\\_cp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_6_c_early_access_tools_in_cp_en.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
20. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
21. EMA Adaptive Pathways Pilot. Report to STAMP. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/3c\\_stamp\\_adaptive\\_pathways\\_and\\_registries\\_2.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_stamp_adaptive_pathways_and_registries_2.pdf) [Consultado el 5 de noviembre de 2015].
22. Dal-Ré R, Carné X. Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clí (Barc).* 2015; 144: 275-8.
23. The French scheme of Temporary Authorisation for Use (TAU). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_fr\\_tau\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_fr_tau_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
24. Early Access to Medicines Scheme (EAMS). Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05\\_stamp2/5.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05_stamp2/5.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
25. Spanish routes for making available medicines to patients before authorization. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_es\\_aemps\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_es_aemps_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
26. Unmet Medical Need Strategy of famhp, moving to more adaptive pathways. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_4\\_be\\_g\\_musch\\_unmet\\_medical\\_need\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_4_be_g_musch_unmet_medical_need_en.pdf) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].
27. Degrossat-Théas A, Paubel P, Parent de Curzon O, Le Pen C, Sinègre M. Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? *Pharmacoeconomics.* 2013; 31: 335-43.
28. Eichler HG, Baird LG, Barker R, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97: 234-46.
29. Priority medicines (PRIME) scheme. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=) [Consultado el 4 de noviembre de 2015].

7

## La investigación clínica en el desarrollo de medicamentos huérfanos

*Rafael Dal-Ré*

## CONTENIDO

Resumen .....	105
1. Introducción .....	106
2. Las agencias de regulación y el desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos	107
3. Qué factores determinan la autorización de un medicamento huérfano por las agencias de regulación.....	110
4. Desarrollo de medicamentos huérfanos para pacientes pediátricos .....	111
5. Qué tipo de estudios clínicos son adecuados para obtener la autorización de medicamentos huérfanos .....	112
6. Estudios post-autorización de medicamentos huérfanos.....	114
7. Las organizaciones de pacientes y el desarrollo de medicamentos huérfanos.....	115
8. Conclusión.....	115

## RESUMEN

Los pacientes de enfermedades raras tienen el mismo derecho que los enfermos de enfermedades comunes a disponer de tratamientos adecuados. A pesar de que en los últimos años los medicamentos huérfanos –los destinados al tratamiento de los pacientes con enfermedades raras– han constituido la categoría de nuevos medicamentos con un más alto crecimiento en el número de autorizaciones tanto en Europa como en los EEUU, tan solo el 2% de las enfermedades raras disponen actualmente de tratamientos autorizados. Las agencias de regulación europea y estadounidense tienen criterios flexibles para autorizar la comercialización de medicamentos huérfanos, de forma que no son tan exigentes en la demostración de la eficacia y seguridad del nuevo fármaco que cuando se trata de medicamentos para enfermedades comunes. Así, muchos ensayos clínicos de medicamentos huérfanos presentan sesgos metodológicos (*v.g.*, ausencia de variables de calidad de vida) y no son enmascarados y abusan de variables subrogadas (*v.g.*, biomarcadores). El factor que mejor predice la autorización de un medicamento huérfano es que trate una necesidad no cubierta. La demostración de eficacia de la

variable principal y que esta sea clínicamente relevante según las agencias de regulación es el segundo predictor más fiable.

Desde hace años se está planteando la realización de ensayos clínicos con diseños alternativos al clásico ensayo controlado, aleatorizado y de grupos paralelos. Esto está resultando una necesidad imperiosa para el desarrollo clínico de medicamentos para enfermedades raras de muy baja prevalencia. Las dos estrategias útiles en estos casos son los diseños que pretenden minimizar el tamaño de la muestra a reclutar, y los que tratan de maximizar el número de casos tratados. Ensayos factoriales, adaptativos, aproximaciones bayesianas y ensayos cruzados son, entre otras, unas alternativas válidas y en franco desarrollo. La autorización progresiva, nueva vía de autorización de nuevos medicamentos iniciada en Europa en 2015, deberá ser utilizada para medicamentos huérfanos.

Hay que señalar que el desarrollo de medicamentos huérfanos tiene un claro déficit al constatarse que la regulación europea que ha estimulado la investigación de medicamentos para patologías de inicio en edad pediátrica ha conseguido su propósito para medicamentos en general, pero no para los medicamentos huérfanos en particular.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos huérfanos son aquellos que están dirigidos al tratamiento o prevención de las enfermedades raras<sup>1</sup>. Estas son las que, según la regulación de la Unión Europea (UE), ponen en peligro la vida del enfermo o son crónicamente debilitantes, afectan a menos de 50 personas por cada 100.000 habitantes en la UE, y carecen de método satisfactorio alguno para el tratamiento o prevención del trastorno o enfermedad. En los EEUU, una enfermedad rara es la que tiene una prevalencia menor de 200.000 casos en ese país, lo que supone que debe afectar a menos de 64 casos por 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

Las enfermedades raras son un conjunto heterogéneo de unas 7.000 enfermedades<sup>3</sup>, que afecta alrededor del 6-8% de la población occidental: unos 60 millones de personas en la UE y los EEUU<sup>4</sup>. Cada año se describen unas 250 nuevas enfermedades raras<sup>5</sup>. Estas enfermedades interesan diferentes órganos y sistemas, tienen un amplio abanico de pronósticos, responden de forma heterogénea a los tratamientos, y presentan una dispar prevalencia, de forma que algunas patologías se presentan con prevalencias cercanas al 50/100.000, mientras otras son extremadamente raras. Esto implica que el interés de la industria biofarmacéutica hacia medicamentos dirigidos al tratamiento de estas enfermedades sea escaso o inexistente, pues los costes de su desarrollo no se verían compensados por el volumen de ventas: de ahí el nombre que reciben de medicamentos 'huérfanos' (MH).

De las 7.000 enfermedades raras, un 80% son de origen genético, mientras el resto son de origen infeccioso, alimentario, alérgico o

debido a causas degenerativas, proliferativas o teratogénicas<sup>6,7</sup>. La realización de los ensayos clínicos que puedan demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos se ve dificultada no solo por la escasez de casos disponibles y su dispersión geográfica –lo que influye en el coste del ensayo–, sino por el desconocimiento del curso natural de muchas enfermedades –lo que dificulta saber si los cambios en el cuadro clínico del paciente se deben al efecto del tratamiento o al curso de su enfermedad–, y la carencia de terapias que puedan ser utilizadas en los ensayos por el grupo control. A esto debe añadirse que a muchos enfermos les disgustan los ensayos frente a placebo pues quieren recibir tratamiento experimental activo<sup>8</sup>, por lo que prefieren buscar el acceso a ese tratamiento por otras vías al margen del ensayo clínico.

En 1983, en los EEUU y en 2000 en la UE, se aprobaron sendas regulaciones que incluían una serie de incentivos regulatorios (por ejemplo, asesoría científica gratuita con la Agencia Europea de Medicamentos) y económicos (el más importante, la exclusividad comercial durante 7 años en los EEUU o 6-12 años en la UE) para incentivar el desarrollo de MH<sup>2</sup>. Para que un medicamento sea designado como huérfano por la Agencia de Regulación de Medicamentos europea (EMA) o americana (FDA), debe cumplir unos requisitos. Si los cumple, el promotor del desarrollo clínico se beneficiará de ciertos incentivos. A pesar del significativo efecto que estos incentivos han tenido en el desarrollo de medicamentos huérfanos, tan solo el 2% de las enfermedades raras tienen actualmente tratamientos autorizados<sup>9</sup>. En los últimos años, los MH han constituido

**TABLA 1. Algunos datos de interés sobre los medicamentos huérfanos (MH) y enfermedades raras en la Unión Europea.**

		Referencia
1.406 MH designados entre 2000 y 2014	40% para enfermedades de < 10/100.000 habitantes 50% para enfermedades de 11-30/100.000 habitantes 10% para enfermedades de 31-50/100.000 habitantes	EMA <sup>13</sup>
84 MH disponibles comercialmente en 2014	43% terapias antineoplásicas e inmunomoduladoras 19% para enfermedades del tracto alimentario y del metabolismo 7% para enfermedades cardiovasculares	Orphanet <sup>3</sup>
84 MH disponibles comercialmente en 2014	48% para enfermedades < 10/100.000 habitantes 39% para enfermedades de 11-30/100.000 habitantes 13% para enfermedades de 31-50/100.000 habitantes	EMA <sup>13</sup>
17 MH autorizados en 2014	43% de todas (n=40) las autorizaciones de la UE en 2014	Mullard <sup>12</sup>
<i>EMA: Agencia Europea de Medicamentos.</i>		

la categoría de nuevos medicamentos con un más alto crecimiento en el número de autorizaciones, tanto en la UE como en los EEUU<sup>10</sup>; en 2014 alcanzaron un máximo de entre el 41% (17/41) y el 43% (17/40) de todas las autorizaciones en los EEUU y la UE, respectivamente<sup>11,12</sup>. En la tabla 1 se describen algunos datos de interés sobre los MH en la UE.

En la UE, los MH pueden quedar autorizados en tres situaciones administrativas (véase capítulo 6): a) autorización normal, b) autorización bajo condiciones excepcionales –que requerirá que la compañía informe periódicamente a la EMA sobre la seguridad y eficacia del medicamento–; y c) autorización condicional –por ejemplo, durante 1 año, renovable, si los datos muestran una relación beneficio/riesgo favorable y que los datos clínicos que la compañía vaya entregando a la EMA así lo aconsejen–. En la UE, el 35% de

los MH se autorizan bajo condiciones excepcionales o de forma condicional<sup>14</sup>.

Hay que señalar que, desde 2007, hay un mecanismo común para que los promotores entreguen sus solicitudes de designación de MH a la EMA y a la FDA: el éxito de este procedimiento se manifiesta en que el 60% de las solicitudes realizadas a la EMA desde ese año han utilizado este procedimiento, y que el 90% de los mismos productos para las mismas (o comparables) indicaciones han obtenido la designación solicitada a ambas agencias<sup>5</sup>.

## 2. LAS AGENCIAS DE REGULACIÓN Y EL DESARROLLO CLÍNICO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los pacientes de enfermedades raras tienen el mismo derecho que los enfermos de enfermedades comunes a disponer de trata-

mientos adecuados. La responsabilidad de la EMA y la FDA es la de autorizar medicamentos para poblaciones e indicaciones concretas, protegiendo la salud pública, es decir, asegurando la eficacia, seguridad y calidad de aquellos. Cuando de MH se trata, con mucha frecuencia se plantea el conflicto entre el deseo de los pacientes de disponer cuanto antes de esos fármacos y la necesidad de evaluarlos con un suficiente número de datos clínicos. Esto es todavía más complejo –y requiere de más tiempo y un mayor número de casos– si la evaluación del producto experimental se realiza frente a medicamentos autorizados para esa indicación. En relación a los datos clínicos a generar por el promotor del MH, la pregunta pertinente es: ¿las agencias de regulación son igualmente exigentes en la evaluación de los datos clínicos de medicamentos para enfermedades comunes y para enfermedades raras? La respuesta es clara: no.

Las agencias, como se verá en detalle más adelante, son más flexibles con los MH. Baste mencionar aquí que un estudio de nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre 2005 y 2012, evidenció que para medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades comunes se requirieron 2 ensayos (mediana) confirmatorios de eficacia (fase 3), de los que solo el 8% fueron no comparativos, y el 59% se compararon con placebo; para MH se exigió una mediana de 1 ensayo de fase 3, de los que el 50% fueron no comparativos y el 29% frente a placebo<sup>15</sup>.

La flexibilidad de la EMA a la hora de autorizar MH se pone de manifiesto de muchas maneras. La más llamativa es comprobar que con solo datos bibliográficos se autorizó el mitotane para carcinoma adrenocortical avanzado; que la de hidroxicarba-

mida para la anemia de células falciformes se fundamentó en datos bibliográficos y de registros; y que, en fin, la autorización de nitisinona para tirosinemia hereditaria tipo 1 solo requirió datos de 212 pacientes tratados con uso compasivo, no requiriendo en ninguno de estos tres casos datos de ensayos clínicos adicionales<sup>16</sup>. Esta flexibilidad ha sido criticada por excesiva. Así, no parece adecuado que se autorice un medicamento (alfa-velaglucerasa para la enfermedad de Gaucher) tras la realización de un ensayo de no inferioridad (la regulación exige mostrar superioridad sobre el tratamiento existente o placebo), o que se aprueben medicamentos estudiados en 150 pacientes para indicaciones con prevalencias de varias decenas de miles de enfermos en la UE<sup>14</sup>.

Varios autores han estudiado qué exigencias tienen las agencias en cuanto a los datos clínicos cuando evalúan los MH frente a las de fármacos indicados para enfermedades comunes. Así, en medicamentos para enfermedades oncológicas autorizados por la FDA entre 2004 y 2010, el número de pacientes (mediana) fue significativamente menor en el desarrollo clínico de MH que en los no huérfanos (96 *vs.* 290,  $p < 0,001$ ), en ensayos que no fueron aleatorizados (30% *vs.* 80%,  $p < 0,001$ ), y presentando una más alta frecuencia de reacciones adversas graves (48% *vs.* 36%;  $p = 0,04$ )<sup>17</sup>. En MH para enfermedades no oncológicas aprobados por la FDA entre 2001 y 2011, el número de pacientes (media) fue un sexto (390 *vs.* 2566,  $p < 0,0001$ ) del de fármacos para enfermedades comunes, con un menor número de ensayos clínicos (2,8 *vs.* 3,5;  $p < 0,05$ ), pero con porcentajes similares de ensayos aleatorizados (76% *vs.* 75%), con doble enmascaramiento (73% *vs.* 78%), y

frente a placebo (73% *vs.* 64%)<sup>18</sup>. Estos estudios sugieren que la FDA es menos exigente –en cuanto a la calidad metodológica– con los MH oncológicos que con el resto.

El estudio de Joppi y cols.<sup>14</sup> sobre los 63 MH autorizados por la UE entre 2000 y 2010 había mostrado ciertas deficiencias en los desarrollos clínicos de algunos fármacos. Así, por ejemplo, solo el 60% había realizado ensayos clínicos aleatorizados, y solo se habían incluido hasta un máximo de 200 pacientes en el 57% de los desarrollos clínicos de los MH. Esto, sin embargo, no ayuda a saber si los MH son autorizados en la UE con menores exigencias por parte de la EMA que los medicamentos para enfermedades comunes. Putziest y cols.<sup>19</sup> analizaron las características de los planes de desarrollo clínico de los medicamentos autorizados en la UE en 2010 y 2011. Pues bien, en ese bienio se aprobaron el 71% (12/17) y el 65% (33/51) de los MH y medicamentos para enfermedades comunes, respectivamente. La ausencia de eficacia en la variable principal se asoció claramente con un rechazo de la autorización, tanto para los MH como para el resto.

El análisis pormenorizado de los 117 ensayos confirmatorios de eficacia (fase 3) de los primeros 64 MH autorizados por la UE demostró que a) en menos del 80% de los ensayos el tiempo de seguimiento era lo suficientemente prolongado como para observar beneficio clínico; b) el 35% eran ensayos no comparativos, y que entre los ensayos controlados solo el 50% se realizaron de forma enmascarada; c) el 73% no incluyeron al menos una variable de evaluación de calidad de vida; d) el 80% utilizaron variables subrogadas (*v.g.*, biomarcadores); y e) solo el 49% de los ensayos incluyeron participantes

que representaban al universo de pacientes de la patología en estudio<sup>20</sup>.

Una última forma de analizar las posibles diferencias entre los planes de investigación de enfermedades raras y de enfermedades comunes es observar qué pretenden hacer los promotores, en vez de analizar qué resultados entregan a las agencias de los MH cuando solicitan su autorización. Así, desde 2006 se han registrado más de 24.000 ensayos en ClinicalTrials.gov (el registro de ensayos clínicos más grande en el mundo) y realizados en EEUU, Canadá y/o la UE, de los que el 11,5% (N=2.759) pertenecían a enfermedades raras<sup>21</sup>. Pues bien, en relación con los ensayos realizados para enfermedades comunes, los ensayos para enfermedades raras reclutaron un menor número de participantes (62 *vs.* 29; mediana), eran más frecuentemente no aleatorizados (30% *vs.* 63%), eran menos frecuentemente controlados frente a medicación activa (43% *vs.* 22%), duraron más (2,3 *vs.* 3,2 años, mediana) y se acabaron de forma prematura con mayor frecuencia (6% *vs.* 14%). Es interesante observar que los ensayos de enfermedades raras reclutan un 70% (29/41; mediana) del número pretendido al inicio de los ensayos, mientras que para enfermedades comunes se alcanza el 82% (62/76; mediana), que hay muchos más ensayos en fases 1 y/o 2 para MH (73% *vs.* 39%), que incluyen menores de 18 años en un mayor número de ensayos (21% *vs.* 11%), y que los ensayos en enfermedades raras evalúan agentes terapéuticos con mayor frecuencia (91% *vs.* 79%)<sup>21</sup>. Es importante señalar que solo el 12% de los ensayos para enfermedades raras son multinacionales, cifra que se antoja baja para enfermedades de baja prevalencia, pero que traduce que un alto

porcentaje (73%) de ensayos son de fases 1 y/o 2 que requieren un número limitado de participantes y que, por lo visto, los promotores entienden que se pueden realizar en un solo país (62% en los EEUU)<sup>21</sup>.

La respuesta a la pregunta formulada al inicio de este epígrafe y que claramente se respondió con un 'no', podría ser matizada desde dos puntos de vista antagónicos. Por un lado, hay quienes tienen un criterio benevolente. Así, Putzeist y cols.<sup>19</sup> —entre los que hay miembros de la EMA y de la agencia de regulación holandesa— entienden que aunque los MH aprobados en la UE presentan un desarrollo clínico menos robusto —por ejemplo, realizaron más ensayos clínicos no controlados, y presentaron un perfil de seguridad menos favorable— que los medicamentos para las enfermedades comunes, estas diferencias no afectaron a la relación beneficio/riesgo; concluyen, por tanto, que las exigencias regulatorias son igualmente altas para los MH y los de enfermedades comunes. Por el contrario, autores independientes de las agencias entienden que son preocupantes los ensayos confirmatorios de eficacia entregados a la EMA, pues muchos presentan sesgos metodológicos (*v.g.*, ausencia de variables de calidad de vida), ausencia de enmascaramiento en el diseño y el uso de variables subrogadas (*v.g.*, biomarcadores)<sup>20</sup>. Esta última deficiencia podría subsanarse exigiendo la realización de ensayos de fase 4 en donde se evaluaran variables duras como la supervivencia<sup>20</sup>. En los EEUU, la evaluación realizada por Sasinowski y cols.<sup>22</sup> demostró que para el 70% de MH no oncológicos autorizados entre 2010 y 2014 por la FDA, esta se mostró flexible y no requirió el mismo nivel de exigencia de demostración de eficacia que

para medicamentos indicados para enfermedades comunes.

### 3. QUÉ FACTORES DETERMINAN LA AUTORIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO HUÉRFANO POR LAS AGENCIAS DE REGULACIÓN

Hay varios factores que se han descrito como predictores de éxito en la aprobación de los MH por las agencias de regulación. El factor más determinante señalado en un análisis de las autorizaciones de la UE entre 2000 y 2009, es que el medicamento trate o no una necesidad no cubierta: así, hay una clara asociación entre la ausencia de alternativas terapéuticas y la autorización de comercialización<sup>23</sup>. Además, los factores que más influyen en la autorización son la demostración de eficacia en la variable principal y que esta sea clínicamente relevante según el criterio de la EMA<sup>23</sup>. Un solo ensayo clínico es suficiente para obtener la aprobación si el estudio está bien diseñado, el resultado es positivo y si los datos de eficacia y seguridad son robustos.

Algunos estudios<sup>24,25</sup>, pero no todos<sup>23</sup>, señalan que la experiencia del promotor en el desarrollo de MH con anterioridad es un predictor de la aprobación de MH. Lo mismo ha ocurrido con otro factor, el cumplimiento con las recomendaciones de la asesoría científica, que se ha observado en algunos estudios<sup>25,26</sup>, pero no en todos<sup>23</sup>, que predice el éxito en la evaluación final por parte de la agencia de regulación.

Se ha observado que el tamaño de la empresa promotora —las grandes empresas farmacéuticas tienen tasas de éxito muy superiores a las de las compañías pequeñas—, que pudiera traducir mayor experiencia regulatoria y mayores recursos para el desarrollo

clínico, es un factor que facilita la autorización de nuevos MH<sup>26,27</sup>. En los EEUU, los MH que fueron clasificados por la FDA como ‘de revisión prioritaria’ tuvieron una significativamente más alta probabilidad de obtener la autorización (87% *vs.* 65)<sup>27</sup>.

Por último, hay que mencionar que la EMA ha abierto recientemente una nueva puerta a un más rápido acceso a ciertos medicamentos: ha iniciado un programa piloto de la denominada ‘autorización progresiva’ (véase capítulo 6). En pocas palabras, la autorización progresiva –o autorización adaptativa– pretende poner a disposición de los médicos y pacientes los nuevos medicamentos en una fase más temprana de desarrollo clínico que en la actualidad, de modo que con su uso en clínica y la sucesiva adquisición de más datos de eficacia y seguridad –procedente de ensayos clínicos, pero sobre todo de estudios observacionales–, se vaya refinando la indicación inicialmente autorizada<sup>28</sup>. En el proceso, que plantea desafíos importantes a la sociedad en su conjunto desconocidos hasta la fecha, tendrán un claro protagonismo todos los agentes involucrados y muy especialmente las asociaciones de pacientes y las agencias de evaluación tecnológica<sup>28</sup>. El tiempo dirá qué tipo de nuevos medicamentos se incluyen en la autorización progresiva, pero parece obvio que esta debe estar abierta para la autorización de MH<sup>9,28</sup>.

#### **4. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Se estima que el 50% de las enfermedades raras debutan en el nacimiento o en la infancia<sup>7</sup>. El desarrollo de nuevos medicamentos para la población pediátrica ha planteado

mayores dificultades que para patologías de adultos y, de hecho, la reducida inversión de las compañías farmacéuticas en el desarrollo de nuevos fármacos para esta población condujo a las autoridades americanas y europeas a implantar unos programas de estímulo específicos. En 2007 entró en vigor en la UE una regulación cuyo objetivo era estimular el desarrollo de medicamentos para personas menores de 18 años, que exigía el acuerdo de un plan de investigación entre la EMA y la compañía promotora. Hasta 2014, de los 1.406 medicamentos designados como MH por la EMA, el 14% eran para enfermedades de inicio exclusivamente en edad pediátrica y el 49% para patologías que se diagnosticaban a niños y adultos<sup>13</sup>.

Hasta el año 2000, la UE solo había autorizado 8 MH para la población pediátrica; entre 2000 y noviembre de 2013, la UE ha autorizado 40 MH para la infancia, el mejor exponente del éxito de la regulación europea sobre MH<sup>7</sup>. Por el contrario, un pormenorizado análisis demostró que la regulación europea específica sobre investigación de nuevos medicamentos en pediatría implantada en 2007 no ha estimulado el desarrollo de MH como se pretendía; de hecho, aquélla ha provocado que se tarde más en obtener la autorización del MH<sup>7</sup>.

En los EEUU, un estudio de las indicaciones de MH autorizadas por la FDA en la década 2000-2009 mostró que el 26% (38 de 148) y el 55% (82 de 148) de ellas lo fueron para enfermedades de inicio en menores de 17 años y que debutan tanto en niños como en adultos, respectivamente<sup>29</sup>. Es de destacar que la mayoría (58%) de las autorizaciones para patologías de inicio en Pediatría lo fueron para las enfermedades

**TABLA 2. Alternativas al ensayo clínico controlado de grupos paralelos en el desarrollo clínico de medicamentos huérfanos (Modificado de Gagne et al<sup>4</sup>).**

Objetivo	Alternativa
<i>Minimizar el número de participantes en el ensayo: pero obtener suficiente número de datos</i>	Realizar ajustes en el diseño tradicional (v.g., uso del diseño factorial)
	Uso de variables: <ul style="list-style-type: none"> <li>- continuas</li> <li>- subrogadas</li> <li>- compuestas</li> </ul>
	Utilizar diseños adaptativos
	Emplear aproximaciones bayesianas
<i>Maximizar el número de casos tratados: asegurar que todos los participantes reciban el medicamento huérfano experimental</i>	Utilizar el ensayo cruzado El 'N de 1', ensayo cruzado que puede ser útil para ciertas enfermedades con prevalencias ultra-bajas

de menor prevalencia (< 20.000 casos en los EEUU), con una prevalencia media de 8.972 casos; de hecho, el mayor número de indicaciones de MH aprobadas, 13, lo fueron para enfermedades con prevalencias de < 2.000 pacientes en los EEUU<sup>29</sup>. Las 38 indicaciones autorizadas correspondieron a 32 MH, 11 de los cuales dirigidos a enfermedades endocrinas y metabólicas.

En todo caso, hay que señalar que, en la actualidad, se estima que el 68% de los ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades raras son para aquellas de inicio pediátrico<sup>21</sup>.

## 5. QUÉ TIPO DE ESTUDIOS CLÍNICOS SON ADECUADOS PARA OBTENER LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Cuando la enfermedad rara presenta una prevalencia suficiente como para poder realizar un ensayo clínico controlado de gru-

pos paralelos —el diseño más utilizado en la investigación clínica—, será probablemente el que las agencias de regulación requerirán para la autorización del MH. Sin embargo, no siempre es factible realizar un ensayo con este diseño en enfermedades raras de baja prevalencia. Desde hace años se han propuesto diversas alternativas de diseños de estudios para patologías con prevalencias bajas<sup>4,30</sup>. Los requerimientos para los ensayos clínicos de muestra reducida deben ser los mismos que para el resto de ensayos, a saber, el diseño y análisis deben permitir una medida razonable del efecto del tratamiento.

Las alternativas al ensayo clínico controlado aleatorizado se pueden clasificar en<sup>4</sup> a) diseños que pretenden minimizar el tamaño de la muestra a reclutar, y b) diseños que tratan de maximizar el número de casos tratados (Tabla 2).

Para minimizar el número de participantes en el ensayo y poder obtener suficiente número de datos, se puede<sup>4</sup>:

- 1) Realizar ajustes al ensayo controlado tradicional mediante la prolongación del período de tratamiento y así registrar un mayor número de eventos, o focalizar el reclutamiento en los casos más graves que podrá también reducir el tiempo de evaluación, o bien utilizar un cribado genético que permita reducir la variabilidad e incluir a casos antes de experimentar síntomas o, en fin, utilizar un diseño factorial, que permite contestar varias preguntas con un mismo número de participantes requeridos para contestar cada cuestión en particular.
- 2) Utilizar variables continuas, que pueden mejorar la eficiencia estadística; o variables subrogadas, como los biomarcadores, que predicen resultados clínicos siempre que estén bien validados, y que serán medibles en la mayoría o en todos los participantes; o variables compuestas que permitirán aumentar el número de eventos registrados; o mediciones repetidas de la variable de interés, que permite aumentar el poder del estudio<sup>30</sup>.
- 3) Utilizar diseños adaptativos, de forma que el ensayo se modifique de inicio o a lo largo de su desarrollo, según los resultados obtenidos en los análisis intermedios que se hayan planificado. Los dos diseños más populares son la aleatorización adaptativa y los ensayos secuenciales, pero hay muchos otros<sup>31</sup>.
- 4) Utilizar aproximaciones bayesianas que utilizan todo los datos disponibles –del ensayo y otras fuentes– para calcular la eficacia probable del medicamento<sup>30,31</sup>.

Para maximizar el número de casos tratados la mejor opción es asegurar que todos los participantes recibirán el tratamiento expe-

rimental. Algunos diseños permiten reducir el número de participantes con respecto al ensayo controlado de grupos paralelos. Así, en el ensayo cruzado el participante recibe –una o varias veces– la terapia experimental y la control (*v.g.*, placebo) o no tratamiento. En este tipo de ensayo hay que tener presentes los sesgos que se pueden producir por los cambios en la evolución natural de la enfermedad –que no se deben al tratamiento– y al efecto de arrastre (*carry-over*) inmediatamente después de cada periodo de tratamiento. Dentro del diseño cruzado, el ‘N de 1’ está adquiriendo una creciente popularidad en las enfermedades ultra-raras: es un ensayo que solo tiene un participante. Los resultados de varios ensayos ‘N de 1’ pueden dar lugar a una serie de casos e, incluso, se puede realizar un meta-análisis o un análisis bayesiano<sup>4,32</sup>.

Como en muchas enfermedades raras de origen genético la progresión de la enfermedad es muy heterogéneo, como lo es también la respuesta al tratamiento, suele haber poco consenso entre los investigadores y agencias reguladoras sobre qué variables se deben evaluar y cuánto debe ser el beneficio obtenido para ser considerado como clínicamente relevante. Pues bien, en estos casos, es aconsejable consultar a los pacientes y familiares que podrán informar de cuáles son las variables más importantes desde el punto de vista funcional y del bienestar del paciente<sup>32</sup>. De ahí el especial interés en registrar y analizar los resultados comunicados por el propio paciente: los pacientes desean disponer de tratamientos eficaces que además mejoren su calidad de vida relacionada con la salud, de especial interés en las enfermedades crónicas, como lo son la mayoría de las enfer-

medades raras<sup>33</sup>. En estas, es especialmente útil emplear la diferencia clínica percibida por el paciente como mínimamente importante como variable en la evaluación del tratamiento experimental<sup>32</sup>.

Por último, hay que resaltar que hay disponible un algoritmo de utilidad para elegir qué diseño de un ensayo de muestra reducida sería el adecuado, teniendo en cuenta si la variable es reversible, si la respuesta al tratamiento se obtiene con rapidez, si los investigadores requieren que la exposición a placebo sea minimizada, si se contempla la posibilidad de que todos los pacientes reciban el tratamiento experimental en algún momento del ensayo, y la posibilidad de realizar comparaciones entre participantes o del mismo paciente<sup>6</sup>.

Los estudios observacionales representan un papel importante para el conocimiento de la historia natural de la enfermedad –especialmente clave en el desarrollo de los MH dirigidos al tratamiento de enfermedades muy raras–, pero no así en la eventual autorización de un MH por las agencias de regulación. Su desarrollo conceptual y su utilización práctica son mucho menores a los estudios experimentales (ensayos clínicos) a los que se ha hecho referencia anteriormente, y presentan dificultades inherentes al diseño (*v.g.*, el control adecuado de los factores de confusión) de difícil solución<sup>4</sup>.

## 6. ESTUDIOS POST-AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

En ocasiones, las agencias de regulación solicitan a la compañía que comercializa un nuevo medicamento para una enfermedad común la realización de estudios post-autorización tales como análisis de los infor-

mes espontáneos de reacciones adversas o estudios específicos de fármaco-epidemiología. Estos estudios, sin embargo, no son adecuados para muchas enfermedades raras. Kesselheim y Gagne<sup>10</sup> han propuesto los siguientes tipos de estudios post-autorización para MH:

- a) Estudios enfocados al conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Ya sean estudios de cohorte, serie de casos o casos aislados, con la finalidad de recabar información que permita definir mejor la enfermedad, mejorar el diagnóstico, identificar biomarcadores y desarrollar variables de evaluación.
- b) Realizar ensayos con diseños adaptativos, ensayos cruzados y ‘N de 1’. Sin embargo, hay que tener presente que en muchas enfermedades raras no habrá más que un MH autorizado y que el placebo (o no tratamiento) no deberá usarse por no ser éticamente adecuado o deberá utilizarse bajo estrictas medidas que limitarán mucho su uso (*v.g.*, a períodos cortos).
- c) Estudios observacionales mediante el uso de varias bases de datos de historias clínicas electrónicas que permitan el acceso a datos de un mayor número de pacientes.
- d) Registros (véase capítulo 2): son un marco adecuado para la recogida de datos a largo plazo de una enfermedad o trastorno. Pueden ser de gran utilidad siempre y cuando se preste atención a los métodos de investigación epidemiológica que los registros requieren para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos, y se tenga en cuenta la complejidad que supone utilizar muchos datos de pacientes registrados en registros diferentes.

## 7. LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES Y EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

No es de extrañar que, por un lado, los pacientes de enfermedades raras de las que no se conoce adecuadamente su evolución y de las que hay pocos o ningún tratamiento disponible, estén dispuestos a correr ciertos riesgos con la esperanza de encontrar algún beneficio terapéutico, y que, por otro, soliciten el desarrollo de medicamentos que mejoren su calidad de vida<sup>34</sup>. Una cosa –asumir riesgos– no excluye la otra –tener la calidad de vida como un objetivo primordial–. En todo caso, los pacientes aprecian el rigor con el que se ensayan las nuevas terapias y apoyan el papel de las agencias que evalúan los nuevos MH<sup>34</sup>.

Ya se ha mencionado que los pacientes (y familiares) deben participar en la definición de variables de evaluación funcionales y de calidad de vida relacionada con la salud, de especial interés –pero no solo– en las enfermedades en las que no hay consenso clínico sobre cuáles son las variables de eficacia más adecuadas para la evaluación de los MH en desarrollo. Sin embargo, la labor de las asociaciones de pacientes trasciende lo comentado hasta aquí, y en países como los EEUU han representado un papel primordial en impulsar y promover estudios que ayuden a conocer la epidemiología y la fisiopatología de ciertas enfermedades raras y su tratamiento<sup>32,35</sup>. Así ha ocurrido con enfermedades tales como la linfagioleiomiomatosis, la macroglubulinemia de Waldenström, la cistinosis y la distrofia muscular de Duchene, por nombrar algunas<sup>35</sup>. Por tanto, las asociaciones de pacientes están representando –y lo harán en la UE, por ejemplo,

con la autorización progresiva– un papel de enorme trascendencia en el desarrollo de nuevos MH.

## 8. CONCLUSIÓN

Las agencias de regulación –la EMA y la FDA– no solo tienen un mecanismo común para la solicitud de designación de MH a ambos lados del Atlántico y una muy alta coincidencia de las designaciones otorgadas por este procedimiento, sino que tienen una actitud similar, bastante flexible, en cuanto a los requerimientos de datos clínicos que exigen para la autorización de nuevos MH. Esta es una aproximación pragmática que trata de equilibrar el deseo de los pacientes de enfermedades raras de disponer de terapias comercializadas y la necesidad de que los MH que se autorizan realmente otorguen un beneficio terapéutico con un perfil de seguridad mínimamente aceptable. Esta manera de actuar ha conducido a varios investigadores a criticar algunas autorizaciones de MH que se lograron, según su criterio, con unos datos clínicos insuficientes. La EMA ha iniciado en 2015 una nueva vía de autorización de nuevos medicamentos, la autorización progresiva, que muy probablemente permitirá a los enfermos de enfermedades raras disponer de nuevos MH de forma más temprana y que otorgará a las asociaciones de pacientes un protagonismo desconocido hasta la fecha. Es de esperar que, en los próximos años, tanto la comunidad científica como las agencias de regulación vayan aceptando con creciente frecuencia el empleo de diseños de ensayos diferentes al tradicional ensayo clínico controlado de grupos paralelos, sobre todo en el desarrollo de MH en enfermedades raras de muy baja prevalencia.

## REFERENCIAS

- Dal-Ré, R, Avendaño A. La Unión Europea inicia su camino hacia las enfermedades raras (editorial). *Med Clín (Barc)*. 1998; 110: 576-8.
- Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013; 18: 163-72.
- Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
- Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 2014; 349: g6802.
- Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10: 341-9.
- Cornu C, Kassai B, Fisch R, Chiron C, Alberti C, Guerrini R, et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 48.
- Kreeftmeijer-Vegter AR, de Boer A, van der Vlugt-Meijer RH, de Vries PJ. The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 120.
- Cruz J. El paciente y los ensayos clínicos En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 127-38. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
- Uguen D, Lönngrén T, Le Cam Y, Garner S, Voisin E, Incerti C et al. Accelerating development, registration and access to medicines for rare diseases in the European Union through adaptive approaches: features and perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 20.
- Kesselheim AS, Gagne JJ. Introduction to a supplement on innovative approaches to studying health outcomes in rare diseases. *J Gen Intern Med*. 2014; 29 (Suppl 3): S709-11.
- Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2015, 14: 77-81.
- Mullard A. EMA recommended approval for 40 new drugs in 2014. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14: 82.
- European Medicines Agency. Orphan medicine figures 2000-2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf) [Consultado el 10 de octubre de 2015].
- Joppi R, Bertelé V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1009-24.
- Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA*. 2014; 311: 368-77.
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 2008; 371: 2051-5.
- Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011; 305: 2320-6.
- Orfali M, Feldman L, Bhattacharjee V, Harkins P, Kadam S, Lo C, et al. Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 262-4.
- Putzeist M, Mantel-Teeuwisse AK, Llinares J, Gispén-De Wied CC, Hoes AW, Leufkens HG. EU marketing authorization review of orphan and non-orphan drugs does not differ. *Drug Discov Today*. 2013; 18: 1001-6.
- Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S. Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern? *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 164.
- Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus

- non-rare diseases: an analysis of Clinical-Trials.gov. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 170.
22. Sasinowski FJ, Panico EB, Valentine JE. Quantum of Effectiveness Evidence in FDA's Approval of Orphan Drugs. Update, July 2010 to June 2014. *Ther Innov Regul Sci.* 2015; 49: 680-97.
  23. Putzeist M, Heemstra HE, Garcia JL, Mantel-Teeuwisse AK, Gispén-De Wied CC, Hoes AW, et al. Determinants for successful marketing authorisation of orphan medicinal products in the EU. *Drug Discov Today.* 2012; 17: 352-8.
  24. Heemstra HE, de Vruh RL, van Weely S, Büller HA, Leufkens HG. Predictors of orphan drug approval in the European Union. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 545-52.
  25. Heemstra HE, Leufkens HG, Rodgers RP, Xu K, Voordouw BC, Braun MM. Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. *Drug Discov Today.* 2011; 16: 73-80.
  26. Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, Reimer T, Svendsen K, Tsigkos S, et al. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 39-48.
  27. Pariser AR, Slack DJ, Bauer LJ, Warner CA, Tracy LA. Characteristics of rare disease marketing applications associated with FDA product approvals 2006-2010. *Drug Discov Today.* 2012; 17: 898-904.
  28. Dal-Ré R, Carné X. Autorización progresiva: ¿un nuevo camino hacia el acceso temprano de nuevos medicamentos? *Med Clín (Barc).* 2015; 144: 275-8.
  29. Thorat C, Xu K, Freeman SN, Bonnel RA, Joseph F, Phillips MI, et al. What the Orphan Drug Act has done lately for children with rare diseases: a 10-year analysis. *Pediatrics.* 2012; 129: 516-21.
  30. van der Lee JH, Wesseling J, Tanck MW, Offringa M. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61: 324-30.
  31. Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica.* Triacastela. Madrid, 2013. p: 241-68. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
  32. Facey K, Granados A, Guyatt G, Kent A, Shah N, van der Wilt GJ, et al. Generating health technology assessment evidence for rare diseases. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014; 30: 416-22.
  33. Herdman M, Fernández N. Los resultados comunicados por los pacientes en investigación clínica. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica.* Madrid: Triacastela; 2013. p. 325-46. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de octubre de 2015].
  34. Kesselheim AS, McGraw S, Thompson L, O'Keefe K, Gagne JJ. Development and use of new therapeutics for rare diseases: views from patients, caregivers, and advocates. *Patient.* 2015; 8: 75-84.
  35. Ingelfinger JR, Drazen JM. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1670-1.



8

Los menores como participantes  
en los ensayos clínicos con  
medicamentos huérfanos.  
Punto de vista de los padres

*Jordi Cruz*

## CONTENIDO

Resumen .....	121
1. Introducción .....	122
1.1. El diagnóstico de una enfermedad minoritaria en un niño .....	122
2. Hablemos de perspectivas .....	122
3. Cómo informarse sobre los ensayos clínicos.....	123
3.1. Coordinación y divulgación. Las asociaciones y los registros de pacientes.....	124
4. Ante un ensayo clínico concreto .....	125
4.1. Cómo y qué hay que saber.....	125
4.2. Expectativas, dificultades, criterios de selección.....	125
5. Conclusión.....	126

## RESUMEN

Pensar en que si tenemos un diagnóstico, ya tenemos algo para poder buscar soluciones; hay muchas enfermedades que aún no lo tienen, lo que nos dificultará mucho encontrar soluciones a la enfermedad. Si además de ser una enfermedad rara puede tener posibilidad de investigaciones avanzadas para comenzar un ensayo clínico, es un gran paso que no todas las enfermedades tienen. Pensando, además, que el coste que representa para los propios investigadores y la industria farmacéutica es altísimo y la dificultad de que supere todos los pasos con éxito hasta llegar a los ensayos clínicos y, cómo no, llegar a comercializarse el producto. Debemos hacer que cada vez más este tipo de empresas estén más identificadas con nuestras enfermedades.

La necesidad de conocer bien una enfermedad antes de buscar objetivos, como la creación de una asociación y búsqueda de financiación para cubrir necesidades en investigación. La necesidad de trabajar en red o con grupos que conozcan bien el movi-

miento, la importancia de trabajar entre las familias con una misma situación y avanzar al lado de buenos equipos profesionales o con el médico referente que nos asesore y ayude.

Una vez conseguido todo el movimiento y cuando empiece la posibilidad de ensayos clínicos, conocer bien de qué se trata y qué nos podría aportar, siempre con el consejo y consentimiento informado necesario a través del responsable del estudio o investigador principal.

Los criterios de selección son difíciles de entender entre los padres, pero en algunas ocasiones debemos comprender que debe ser de la mejor forma posible para que pueda tener éxito dicho estudio y que, desde mi punto de vista, debería contemplarse en dichos estudios la posibilidad de la inclusión de pacientes con diferentes edades y con más y menos afectación para ver el funcionamiento del fármaco que se estudia.

Por último, debemos trabajar todos en piña; haciéndolo juntos, avanzaremos más rápidamente.

## 1. INTRODUCCIÓN

La participación de los menores en los ensayos clínicos es un tema importante que tratar en este libro, sobre el que vamos a intentar abordar los diferentes aspectos a tener en cuenta, siendo siempre libre la opinión de los diferentes lectores y agentes implicados en todo el desarrollo y proceso de un ensayo clínico como tal.

### 1.1. El diagnóstico de una enfermedad rara (ER) o minoritaria en un niño

En ese momento empieza un vaivén de pruebas y pruebas para conocer cuál es la situación y qué podemos encontrar en un niño/a. Como padres, no dejamos de darle vueltas sobre qué es lo que está pasando. Los abuelos nos mencionan que nosotros éramos iguales de pequeños y que seguro que no pasa nada, pero como padres sabemos que algo está ocurriendo. Sabemos que estos procesos de búsqueda de un diagnóstico pueden durar poco o mucho tiempo, pero más bien es lo segundo por regla general.

Como padres, es importante tener un diagnóstico, una etiqueta o un nombre de un síndrome por muy desconocido que este sea, porque solo a partir de ahí podremos buscar opciones. Hay que destacar desde aquí la importancia del apoyo de las asociaciones de pacientes, que son las que nos van a guiar y hacer más fácil el transcurso de lo primeramente desconocido.

Cuando tenemos el diagnóstico, también nos paramos a pensar en las opciones terapéuticas que tenemos, junto con el médico de nuestro hijo/a, y le pedimos información y consejo sobre esas opciones. El problema de todo esto es cuando no las hay y no tene-

mos más opción que quedarnos con las duras palabras de que “no hay nada para frenar la enfermedad y debemos esperar a que la ciencia avance”. En ese caso, la cuestión siempre es ¿hasta cuándo? ¿tendremos alguna posibilidad en el caso de nuestro hijo?

En enfermedades que son de evolución rápida es muy difícil encontrar soluciones, pero, como padres, es importante no detenernos, podemos ayudar a dar pasos y a crear esas bases importantes para que en un futuro existan posibilidades para otras criaturas e ir construyendo un marco de soluciones. Si no lo hacemos y nadie lo hiciera, no se conseguiría lo que algunas enfermedades ya tienen en cuanto a posibilidades terapéuticas se refiere. Los padres no debemos estar a la espera a que ocurra algún milagro, debemos actuar antes.

## 2. HABLEMOS DE PERSPECTIVAS

Hay familias que tienen algunas perspectivas y otras lo toman de otra manera y no son capaces de afrontarlo. Nuestra experiencia nos demuestra que siempre va a depender del tiempo que dure el trance de la enfermedad. Pero en una enfermedad en la que hay un transcurso de tiempo entre 10 y 15 años, podemos tener tiempo de actuar, como decía antes. Podemos dar pasos y construir algunas expectativas, algún marco de actuación. Vamos conjugando nuestra lucha contra la enfermedad, generando conocimiento, intentando compaginar la vida con la familia y el trabajo y tener en cada momento nuestro pensamiento ordenado. Pero es cierto que esto no es fácil, y menos aún intentar que todo lo que mueve nuestra vida no se vea encerrado en la misma idea y solo una, la de conseguir una cura para la enfermedad de nuestro hijo/a. Muchas parejas se ven en

la dificultad de entenderse, y no siempre el padre y la madre del niño con la ER piensan igual: por ello, el porcentaje de separación de la pareja en estas circunstancias es mucho mayor. Como decía, marcamos unas perspectivas altas y esperamos con ilusión que algún día exista la posibilidad de ofrecer una terapia para la enfermedad que nos afecta.

Podemos, por una parte, estar orgullosos de lo que tenemos en estos momentos en cuanto a posibilidades terapéuticas en el mundo de las ER, aunque no es suficiente. También vamos viendo un gran interés por enfermedades ultra-raras y se van dando algunos pasos, lo que antes era impensable, por su falta de interés comercial y de negocio. Pero hoy día hemos encontrado cambios importantes, ya que este tipo de investigaciones darán también fruto en enfermedades más prevalentes y se van a resolver enigmas de la investigación que eran antes impensables. Los investigadores han dado nuevos pasos que ofrecen nuevas y diferentes posibilidades en algunas enfermedades para después encontrar una buena o posible diana terapéutica.

La disponibilidad de un diagnóstico en una ER es poder tener posibilidades de que a corto plazo nuestro afectado/a tenga alguna oportunidad de participar en un ensayo clínico. Si esto es así, todo cambiará en cuanto a nuestras perspectivas como padres. Cierto es que el tiempo pasa demasiado rápido para los padres, pero es más lento en el mundo investigador: mientras los investigadores van dando grandes y esperanzadores pasos, en los padres, en cambio, la desesperación es mucho mayor al transcurrir el proceso con más lentitud.

Cuando se sabe que no existe ninguna posibilidad terapéutica y no hay ningún

camino a seguir, podemos conformarnos y pensar que no hay nada que hacer. Todo es completamente diferente si existe alguna posibilidad en investigación que, paradójicamente, nos hará vivir con mayor desesperación y ansiedad por conseguir el objetivo deseado y estar siempre y en todo momento pensando en si mi hijo va a tener la oportunidad de entrar o no en un ensayo clínico. Este es nuestro deseo. Digo deseo, ya que la gran mayoría de los padres que vivimos con estas situaciones daría lo que fuera porque nuestro hijo pudiera participar en un ensayo clínico. No pensamos en si es un conejillo de indias o si van a practicar con él, sino que no tenemos ninguna otra posibilidad y, como el tiempo pasa demasiado rápido para nosotros y además cada día el deterioro es mayor, cuanto antes ocurra dicha posibilidad, mucho mejor será para que no avance la enfermedad.

### 3. CÓMO INFORMARSE SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Se debe incidir aquí sobre la importancia de tener una información completa y veraz, ya que a día de hoy existe demasiada variedad de información en internet, que no siempre es exacta y que, dependiendo de cómo se explique, va a dar una esperanza falsa o no a las familias. La lástima en el mundo de internet es que cualquiera escribe un blog o crea una página web y expresa lo que quiere. Otros informan de, por ejemplo, que han desarrollado una técnica nueva para dar solución a una enfermedad en modelo de ratón y que en cierto número de años tendremos una posible terapia a enfermedades como la nuestra. Esto nunca es exacto y lo estamos viendo en noticias en televisión,

radio o prensa que nos hacen tener falsas esperanzas y que, al final, lo que hacen es producirnos ansiedad y nerviosismo hacia algo que tardaría mucho más en ofrecer una terapia real en humanos. Es muy importante saber qué página se consulta y qué se va a obtener de ella.

Siempre creemos que en EEUU se van a producir acontecimientos más tempranos que en Europa, pero a día de hoy esto no es totalmente cierto. Pienso que hay más posibilidades de avance en EEUU porque hay mayores recursos y diferentes formas de pensar en el mundo investigador; además, creo que son mucho más atrevidos a la hora de avanzar en la investigación. Esto, sin embargo, les conduce a un mayor número de fracasos cuando se trata de llegar a una posible terapia a fase humana. Se arriesgan muchísimo más; en España o en Europa, hay un cierto temor a equivocarse, a dar un paso o no en la investigación y la intención siempre es no fallar en el intento. Considero que para avanzar hace falta fallar y rectificar, ya que todo esto nos ofrecerá mucho mayor conocimiento y obtendremos mejores resultados en menos tiempo.

### **3.1. Coordinación y divulgación. Las asociaciones y los registros de pacientes**

Otra de las cuestiones importantes es que haya una mejor conexión entre los investigadores de todo el mundo para obtener mejores resultados. Es importante conocer los estudios realizados, hayan funcionado o no. Uno de los sitios adonde acudir es el portal de Orphanet, que nos brinda una información de uso público dirigida hacia lo que nos interesa realmente.

Es importante la existencia de las asociaciones de pacientes y la de un buen profesional médico a nuestro lado, que harán una conjugación extraordinariamente fuerte para avanzar.

Al mundo médico yo le aconsejaría siempre que aproveche parte del trabajo de las asociaciones de pacientes, ya que son las que realmente van a ir en busca de nuevas posibilidades de terapia de una enfermedad en concreto. El profesional médico acude a muchos congresos que hablan de muchísimas situaciones en diferentes enfermedades y hace más difícil fijarse en una concretamente.

Es normal que una asociación tenga la máxima información y que esta la transmita a su asesor médico o colaborador para que avancen juntos hacia el buen camino de encontrar soluciones a nuestra patología.

Algo cierto y claro, a día de hoy, es que muchas asociaciones de pacientes cuentan con un registro de pacientes y familias, algo que es muy difícil que un único equipo médico de cualquier hospital lo tenga. El centro de información y asesoramiento a la familia es, sin duda, la asociación de padres. Además, la industria farmacéutica debe saber que es el primer punto a tener en cuenta para conocer cuál es la situación actual de la enfermedad sobre la que quiere desarrollar un tratamiento y realizar un ensayo clínico, y cuál será la población a la que atender una vez exista un fármaco eficaz. Esto va a ahorrar muchísimo trabajo al conocimiento de las empresas farmacéuticas. De ahí la importancia de tener un buen registro, que haya coordinación y poder trabajar en la historia natural de la enfermedad para poder establecer los objetivos, comparar parámetros y así

conocer lo que es *el antes* sin una terapia y lo que será *el después* con una nueva terapia con la que podríamos demostrar un cambio beneficioso para los pacientes. “El tiempo es oro”; pasa demasiado rápido para los padres con un afectado a su cargo y esperan siempre buenas noticias y conocimiento. Nada mejor que tener el máximo conocimiento sobre la enfermedad y que tengamos a ese o esos asesores médicos para que nos ayuden en el momento en que van ocurriendo cambios significativos, ya que sin la ayuda profesional no podríamos afrontar la situación. Es importante tener un buen control de la enfermedad y conocerla paso a paso, de ahí la importancia de que la propia asociación tenga, además, un guía que contemple todos los cambios del devenir de la enfermedad y adelantarnos a los acontecimientos. Difícil es esto si realmente no tenemos datos o existen pocos pacientes en el mundo, pero no es imposible, se debe trabajar en ello.

## 4. ANTE UN ENSAYO CLÍNICO CONCRETO

### 4.1. Cómo y qué saber

Entre los padres con un hijo afectado por una ER tenemos, por un lado, los que tienen un gran interés en tener una oportunidad para conseguir entrar en un ensayo clínico y, por otro, un porcentaje muy pequeño que, al no tener la información adecuada y no estar al día de todos los acontecimientos, se muestran reticentes y con dudas para participar. De ahí la importancia que tienen los congresos para las familias: podrán compartir con los investigadores el conocimiento y plantear y resolver dudas; esto es importantísimo.

Para un ensayo clínico es vital tener la máxima información para poder aventurarnos a participar, cuáles serían las consecuencias, no solo en lo que pudiera ocurrir para bien o para mal en cuanto a cambios en el propio paciente, sino también lo que requiere de apoyo familiar. En este sentido, hay que mencionar los casos en los que el ensayo clínico exige desplazamientos al extranjero, que si bien el promotor cubre normalmente los gastos, en ocasiones el ensayo exige que alguno de los padres esté totalmente dedicado al hijo enfermo y a estar a su lado en todo momento, en otro ambiente y otra cultura. Si el ensayo se realiza en el propio país, siempre será mucho más fácil para la familia y el afectado, aunque este ocurra en otra Comunidad Autónoma diferente a la nuestra. Está claro que, normalmente y en la mayoría de los casos, es la madre la que se implica e, incluso, deja su trabajo si lo tiene.

Todo esto es muy importante que lo conozcan los padres. Además, también deben saber que cuando un hijo entra en el ensayo, debe continuar hasta el final y no abandonarlo antes, a no ser que haya causas mayores que vayan más allá de la incomodidad; por eso deberíamos planear bien esta situación.

### 4.2. Expectativas, dificultades, criterios de selección

En los ensayos orientados a enfermedades pediátricas y con afectación neurológica es muy habitual que la participación de los pacientes sea en las primeras fases de la enfermedad, en las que hay muy poca o ninguna afectación. Esto es lo que suelen marcar los criterios de selección para participar en un ensayo clínico, algo que desde mi punto de

vista debería cambiar. Entiendo que debería ser obligado contemplar incluir en el ensayo un porcentaje de pacientes con mayor afectación clínica y otro porcentaje de casos con menor afectación, para ver y demostrar que el producto en ese ensayo es eficaz en diferentes circunstancias de la historia natural de la enfermedad. En mi opinión, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) debería reiterar a la compañía farmacéutica que presenta la documentación del plan de investigación clínica, la importancia de mostrar resultados en diferentes etapas de la vida y curso de la enfermedad y así saber exactamente cuál sería su eficacia terapéutica.

Los padres que llevamos años esperando oportunidades y hemos trabajado con intensidad para que exista lo que hoy existe, y que aún tenemos a nuestro hijo/a con nosotros, no tenemos ninguna otra opción por la que apostar, por tener una posibilidad en un ensayo clínico en los primeros estadios o fases. Familias cuyo hijo está en la fase final de la enfermedad y que han visto cómo hace años ni se hablaba de la enfermedad, para después empezar a hablar de la investigación en modelos animales y más tarde presentarse la posibilidad de participar en un ensayo clínico cuando ya era demasiado tarde para su hijo/a, pues este estaba en una fase avanzada de su enfermedad, se encuentran mucho más apenados y tristes. Aunque es comprensible la tristeza y angustia por el propio problema del hijo, las familias deben sentir la solidaridad de que exista una esperanza para futuros pacientes. Se da la paradoja de que familias que reciben un diagnóstico precoz a día de hoy, sin haber vivido nada sobre el inicio y desarrollo de la investigación, que se enrolan

en un ensayo clínico dirigido a estadios iniciales sin apenas conocer nada sobre la enfermedad y sus consecuencias; cuando esto sucede es realmente una lotería que le toca a unos pocos. A quien le toca debe estar orgulloso y contento y pensar siempre que antes hubo un gran movimiento para que hoy exista una oportunidad para ellos; otros ni lo piensan ni les importa, viven el día de hoy y nada más.

Debe ser riguroso que exista una buena información para poder ofrecer la oportunidad a las familias de entrar en un ensayo clínico y que la familia decida o no participar voluntariamente.

Aquí será importantísimo tener la máxima información y que el médico de referencia pueda aclarar aquellas dudas que pudieran surgir.

## 5. CONCLUSIÓN

Hay que destacar la gran importancia de que en una ER exista la posibilidad de participar en un ensayo clínico: esto aporta esperanza a los profesionales y a las familias, y que además nuestro hijo tenga la oportunidad de participar. En el mundo de las ER participar en un ensayo clínico nos aporta una gran alegría. Si todos trabajáramos juntos por un mismo fin, seríamos capaces de llegar mucho más lejos para alcanzar los objetivos que nos proponemos.

Cuando unos diminutos insectos quieren conseguir nuevos espacios de vida, lo hacen siempre pensando en la colmena, trabajan todos juntos para ir hacia un lugar en donde montar colonias y tener un modo de vida mejor, trabajar juntos para todos y por todos. Es la mejor manera para avanzar y no individualmente.

9

## El consentimiento informado en la investigación en enfermedades raras

*Teresa Pàmpol, Carmen Ayuso y Guillem Pintos*

## CONTENIDO

Resumen .....	129
1. Introducción .....	130
2. Qué es el consentimiento informado. Justificación histórica y códigos éticos esenciales.....	130
2.1. El Código de Núremberg.....	130
2.2. La Declaración de Helsinki.....	131
2.3. El Informe Belmont .....	131
2.4. Guías éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.....	131
2.5. El Convenio de Oviedo .....	131
3. Cuándo se requiere obtener el consentimiento informado. Diferenciación entre práctica clínica y proyecto de investigación .....	132
4. Principios éticos que guían el proceso de obtención del consentimiento informado y requerimientos que se generan de su aplicación .....	132
4.1. El principio de respeto por las personas (o autonomía) .....	132
4.2. El principio de beneficencia/no maleficencia.....	134
4.3. El principio de justicia.....	134
4.4. Derechos de los participantes y deberes de los investigadores .....	134
5. Obtención del consentimiento informado .....	134
5.1. Proceso de información .....	136
5.2. Información por escrito: Hoja de información para el participante y formulario de consentimiento informado .....	136
5.3. El consentimiento informado en la investigación en menores o personas incapaces de consentir .....	136
6. El consentimiento informado en la investigación genética .....	138
6.1. Motivaciones para participar en una investigación genética sobre enfermedades raras .....	138
6.2. Particularidades del consentimiento informado en investigación genética .....	138
6.3. Elementos de la hoja de información para el participante en investigación genética .....	139
7. El consentimiento informado en los ensayos clínicos en enfermedades raras .....	140
8. Conclusión.....	141

## RESUMEN

El consentimiento informado, otorgado libre y voluntariamente, es un elemento fundamental en cualquier proyecto de investigación con seres humanos, sus muestras o datos identificables. Se sustenta en los principios éticos básicos de respeto por las personas, beneficencia y justicia. Es un instrumento que fomenta la confianza de la sociedad en la investigación.

Los tres elementos que conforman el consentimiento, información, comprensión y voluntariedad, deben tenerse en cuenta en la investigación en enfermedades raras. Esta incluye con frecuencia la investigación genética, con una gran complejidad en la información que se maneja y obtiene, y dificultades potenciales de comprensión, lo que exige un esfuerzo particular en el proceso de consentimiento. Además, a menudo los participantes en la investigación en enfermedades raras son niños. En estos casos, además de obtener el consentimiento de los responsables legales (padres), se debe, en la medida en que la capacidad del menor lo permita, obtener su asentimiento o consen-

timiento y, en cualquier caso, respetar su voluntad.

Tanto el proceso de consentimiento como los documentos que se utilizan para acreditarlo, la hoja de información para el participante y el formulario de consentimiento, deben contener elementos de información para el cumplimiento de los requisitos éticos y legales. Estos elementos incluyen información sobre el objetivo del estudio, los procedimientos experimentales, los beneficios potenciales y los riesgos esperables, el carácter voluntario y la capacidad de retirarse de la investigación, y otros de especial interés para el caso de las enfermedades raras, tales como cómo se manejarán los datos y las muestras o cómo se informará de los resultados, particularmente los genéticos.

Las particulares características que acompañan a la investigación en enfermedades raras hacen especialmente necesario que los investigadores identifiquen los posibles conflictos éticos e implementen los procedimientos que aseguren la validez de la obtención del consentimiento informado de los participantes.

## 1. INTRODUCCIÓN

El consentimiento informado (CI) es un elemento fundamental en cualquier proyecto de investigación con seres humanos y en este sentido no hay ninguna diferencia en su aplicación a la investigación en enfermedades raras (ER). Sin embargo, algunas situaciones frecuentes en la investigación de las ER, como la necesidad de aproximaciones metodológicas específicas, la dificultad en reclutar a los participantes, la participación de individuos vulnerables, el elevado valor científico de las muestras y los datos asociados, o la investigación multicéntrica, a menudo internacional (véase el capítulo 2), distinguen la aplicación del proceso de CI en investigación en ER.

En la investigación clínica se pueden plantear situaciones en las que entran en conflicto valores o se establecen dilemas éticos. Así, existen colecciones históricas de muestras y registros conteniendo información médica que son valiosísimos pero fueron recogidos en su día durante procesos asistenciales y no se pensó en obtener un CI para su uso futuro en investigación: contactar de nuevo con los donantes para obtener el CI para el estudio podría ser muy costoso para el desarrollo del proyecto. Por otra parte, puede haber diseños de investigaciones sobre terapias que comportan riesgos superiores al mínimo para los participantes pero que podrían dar lugar a resultados que serían muy beneficiosos para muchos pacientes. El ámbito apropiado para la deliberación de los casos que se acaban de describir y otros muchos es el Comité de Ética de la Investigación (CEI). El investigador encontrará en él su apoyo para resolverlos y desarrollar buenas prácticas que favorezcan

la confianza de la sociedad en la honestidad de la investigación y sus beneficios solidarios.

## 2. QUÉ ES EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. JUSTIFICACIÓN HISTÓRICA Y CÓDIGOS ÉTICOS ESENCIALES

El CI es el proceso de comunicación en el cual el investigador pregunta al participante si accede a participar en un proyecto de investigación después de haberle informado de, entre otros aspectos, el objetivo y los procedimientos del estudio, riesgos y beneficios y de que, si lo desea, puede retirarse del proyecto en cualquier momento. El CI requiere tres elementos fundamentales, información, comprensión y voluntariedad y se expresa preferentemente por escrito<sup>1</sup>. Para apreciar su importancia es conveniente entender la historia que llevó a su inclusión en los proyectos de investigación, a través de los principales códigos y guías aplicables.

### 2.1. El Código de Núremberg<sup>2</sup>

Es un código de 10 principios que se formuló en 1947 poco después de finalizar la Segunda Guerra Mundial y es el primer instrumento internacional sobre ética de la investigación médica. Responde a las deliberaciones y argumentos del Juicio de Núremberg a los médicos y sanitarios implicados en las experimentaciones nazis. Se inspira en los principios de respeto por las personas, la vida y los derechos humanos y la ética hipocrática del *primum non nocere* (primero, no hacer daño). Establece que para evitar tratar a una persona como un medio para obtener un fin en una investigación científica, es absolutamente esencial obtener su consentimiento voluntario, dado libremente sin presiones

indebidas, coerción, fraude o engaño. Sin embargo, el Código de Núremberg no menciona el documento de CI ni tampoco establece un método para garantizar que estas reglas sean cumplidas por los investigadores.

## 2.2. La Declaración de Helsinki<sup>3</sup>

Inspirándose en el código de Núremberg y buscando ofrecer una mayor protección para los participantes en la investigación, la Asociación Médica Mundial elaboró en 1964 un código ético sobre la experimentación con seres humanos que ha sido revisada posteriormente, siendo la 7ª la última versión en 2013. Establece la necesidad de una revisión/asesoramiento externo independiente de los protocolos de experimentación y la denegación de publicación de los proyectos sin revisión externa. La Declaración de Helsinki se refiere no solo a la investigación médica en seres humanos, sino también a la que se realiza con material humano e información identificables. Aunque está destinada a los médicos, se insta a otros profesionales involucrados en la investigación médica a adoptar los principios éticos que propone. La obtención por el investigador del CI dado libremente y preferentemente por escrito ocupa una parte importante de la Declaración de Helsinki.

## 2.3. El Informe Belmont<sup>1</sup>

Fue escrito en 1979 por la Comisión Nacional para la protección de los seres humanos en la investigación biomédica y de la conducta de los EEUU<sup>1</sup>. Establece los principios éticos básicos que deben ayudar a resolver los conflictos éticos que afectan a la investigación con seres humanos. Comprende tres apartados: A) Una reflexión sobre la dis-

tinción entre la práctica clínica y la investigación, por lo que esta debe ser formulada como un proyecto de investigación sometido a revisión externa; B) Identifica tres principios éticos básicos fundamentales: respeto por las personas, beneficencia y justicia; y C) En base a los tres principios anteriores, establece los requisitos a satisfacer para cada uno de ellos: consentimiento informado, evaluación de la relación beneficio/riesgo, y selección equitativa de los sujetos a participar en la investigación, respectivamente. Estos tres elementos serán comentados posteriormente.

## 2.4. Guías éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS*)<sup>4</sup>

El CIOMS fue fundado bajo los auspicios de la OMS y la UNESCO. En 1982 publicó su “Propuesta de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” como guía sobre la aplicación de la Declaración de Helsinki, que fue revisado en 2002. Estas pautas incluyen ya, aunque de manera sucinta, la investigación genética, pero no mencionan la investigación con embriones u otras áreas de investigación biomédica que el desarrollo científico y tecnológico ha hecho emerger.

## 2.5. El Convenio de Oviedo

El Consejo de Europa impulsó el “Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y de la medicina”<sup>5</sup>, ratificado y en vigor como norma legal en España desde 2000<sup>6</sup>. Su Protocolo adicional<sup>7</sup> hace referencia específica

a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios. La Ley de Investigación Biomédica (LIB)<sup>8</sup> se inspira en los mismos principios éticos. Estos dos documentos contemplan la obtención del CI. Por ello, los investigadores que realicen su trabajo en España están obligados no solo moral y éticamente, sino además legalmente a respetar los principios y la práctica del CI.

### 3. CUÁNDO SE REQUIERE OBTENER EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. DIFERENCIACIÓN ENTRE PRÁCTICA CLÍNICA Y PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Se requiere obtener el CI en todo proyecto de investigación en seres humanos, no solamente en aquellos en que los procedimientos implican intervenciones directas sobre el participante como son, por ejemplo, los ensayos con medicamentos, sino también cuando se trabaja con sus muestras o con sus datos identificables<sup>3</sup>.

Aunque el uso del CI es aplicable a ambos ámbitos, es importante distinguir entre investigación biomédica y práctica clínica. Esta última consiste en intervenciones con expectativas de éxito razonables dirigidas a mejorar el bienestar del paciente; en cambio, la investigación plantea hipótesis y busca obtener conocimientos generalizables que, si es posible, además puedan beneficiar en el futuro a muchas personas, pero no necesariamente al participante en la investigación. La actividad investigadora es la que debe ser objeto de revisión externa (por un CEI) y obtención del CI para asegurar el bienestar y derechos de los participantes y su protección frente a daños físicos, psicológicos y sociales. La experimentación con seres humanos,

incluyendo el CI, está regulada en España por diversas leyes<sup>8-10</sup> y un Real decreto de ensayos clínicos con medicamentos<sup>11</sup>, entre otras normas legales.

Sin embargo, la obtención del CI no debe considerarse como un simple requisito legal o administrativo, sino como el ejercicio de un derecho humano. El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en la persona que inicia, dirige o implica a otro en el experimento. Por lo tanto, el investigador está moralmente obligado a no aceptar, por no ser válido, todo consentimiento que no cumpla con los atributos de adecuada información, comprensión y necesaria voluntariedad<sup>1</sup>.

### 4. PRINCIPIOS ÉTICOS QUE GUÍAN EL PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y REQUERIMIENTOS QUE SE GENERAN DE SU APLICACIÓN

El CI en investigación se apoya en los tres principios éticos básicos que están generalmente aceptados: Respeto por las personas, beneficencia/no maleficencia y justicia<sup>1,12</sup>.

#### 4.1. El principio de respeto por las personas (o de autonomía)

Incorpora dos convicciones éticas: los individuos deben ser reconocidos y tratados como agentes autónomos capaces de autodeterminación; además, las personas con autonomía disminuida merecen ser protegidas: son las denominadas personas vulnerables. La capacidad de autodeterminación madura durante la vida de la persona; sin embargo, algunos individuos pierden esta capacidad,

completamente o en parte, debido a la enfermedad, discapacidad intelectual o circunstancias que limitan severamente su libertad. La vulnerabilidad alude a una incapacidad substancial para proteger intereses propios<sup>1</sup>. Una persona vulnerable es la que no tiene capacidad de consentir por sí misma, acción que deberá ejercer un tercero (*v.g.*, padres, representante legal). Es muy frecuente que la investigación sobre ER incluya individuos vulnerables (*v.g.*, discapacitados intelectualmente o niños). Cuando los participantes son sujetos sanos (controles o ensayos clínicos en voluntarios sanos) podrían darse también situaciones de vulnerabilidad en los miembros subordinados de un grupo jerárquico (*v.g.*, becarios, estudiantes), que se sientan presionados para participar.

El principio de respeto por las personas requiere que se dé a los participantes la oportunidad de elegir según su capacidad: la autodeterminación es el fundamento de la doctrina ética y legal del CI.

#### 4.1.1. Información

La información debe ser suficiente para que la persona pueda tomar una decisión juiciosa: procedimientos, propósitos, beneficios y riesgos y alternativas. Se debe ofrecer la oportunidad de preguntar y de retirarse en cualquier momento de la investigación.

#### 4.1.2. Comprensión

La persona debe ser capaz de comprender la información que se le ofrece en función de su inteligencia, racionalidad, madurez y lenguaje: la presentación de la información debe adaptarse a sus capacidades. El investigador es responsable de comprobar si el participante ha entendido la información inclu-

yendo los beneficios y riesgos potenciales; su obligación se acrecienta conforme los riesgos sean mayores: incluso puede ser oportuno hacer una prueba oral o escrita de comprensión<sup>4</sup>. Se requieren aproximaciones especiales cuando la comprensión esté severamente limitada por determinadas condiciones, tales como inmadurez, discapacidad intelectual, y en enfermos terminales. El respeto por estas personas requiere que un tercero (*v.g.*, padre o madre, representante legal) decida si participará o no en la investigación y, en su caso, retirarlos de la investigación, siempre actuando en su mejor interés.

En la práctica, uno de los principales problemas en el proceso de obtención del CI es la falta de una comunicación adecuada entre el investigador y el participante, que conduce a que el CI obtenido no sea éticamente válido. En casos extremos el investigador puede comportarse negligentemente, e incluir a los participantes en un estudio negando su derecho a ser informados adecuadamente. Con mayor frecuencia aparecen barreras de lenguaje, conflictos con valores culturales, tradiciones, creencias religiosas y falsas expectativas. Las expectativas de los participantes sobre los beneficios de la investigación, especialmente respecto a los tratamientos, suelen ser más elevadas que las de los investigadores y, a veces, son mayores cuanto más enfermos están<sup>13</sup>. Impedir que aparezca el llamado “equivoco terapéutico” (es decir, que el paciente crea que la investigación conlleva un beneficio terapéutico para él) para que la decisión del paciente sea objetiva, requiere tiempo e interés por ambas partes y una actitud propicia por parte del investigador que es el que se encuentra en posición de privilegio<sup>14</sup>.

### 4.1.3. Voluntariedad

El consentimiento es válido solo si se ha dado voluntariamente, es decir, sin coerción, influencias indebidas o manipulación. El deber y la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento recaen en el investigador.

### 4.2. El principio de beneficencia/ no maleficencia

Las personas son tratadas éticamente no solo respetando sus decisiones y protegiéndolas del daño, sino haciendo esfuerzos por asegurar su bienestar, lo cual suele formularse con dos expresiones complementarias: no hacer daño y maximizar los posibles beneficios y minimizar los posibles daños.

El principio de beneficencia plantea como requisito la evaluación de beneficios y riesgos. El término riesgo se refiere a la posibilidad y a la magnitud de que ocurran daños. El término riesgo mínimo se refiere a que la probabilidad y magnitud del daño físico o psicológico esperable en una investigación no sea superior al que se tiene en las actividades habituales en la vida diaria o al que se tiene con exploraciones médicas, dentales o psicológicas habituales; el término beneficio se refiere a algo que tenga un valor positivo para la salud o bienestar del participante.

### 4.3. El principio de justicia

Se refiere a la distribución equitativa de las cargas e incomodidades y de los beneficios de la investigación. Este principio plantea, por lo tanto, requerimientos morales acerca de los procedimientos para la selección de los participantes.

### 4.4. Derechos de los participantes y deberes de los investigadores

Los derechos de los participantes y los deberes de los investigadores se sustentan también en los principios éticos fundamentales de justicia, beneficencia y respeto por las personas. En la tabla 1 se resumen los relativos al proceso del CI.

## 5. OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El propósito del CI es asegurarse de que los participantes ejercen capaz y libremente su voluntad de participar, después de haber recibido una información adecuada y veraz sobre la investigación<sup>3</sup>.

El CI consta de dos partes: a) el proceso de información y la entrega de la hoja de información para el participante (HIP), y b) solicitud de CI mediante la firma por el participante del formulario de CI. El investigador que obtiene el CI del participante deberá firmar también el formulario de CI con aquel.

### *El consentimiento verbal*

Únicamente en circunstancias especiales o inusuales el consentimiento puede ser obtenido de forma oral. Así, por ejemplo, esta modalidad se usa cuando el participante tiene dificultades insalvables para leer o comprender la HIP (*v.g.*, ceguera, analfabetismo). En estos casos, el proceso de obtención del CI deberá llevarse a cabo en presencia de un testigo, independientemente del equipo de investigadores. El testigo y el participante deberán firmar el formulario de CI. Esta modalidad de consentimiento debe ser aprobada por el CEI<sup>4</sup>.

**TABLA 1. Derechos de los participantes y deberes de los investigadores<sup>1,3,4,8</sup>.****Derechos de los participantes**

1. Revocación del CI, en cualquier momento y sin perjuicio de su atención médica o de recibir los beneficios derivados de los resultados de la investigación, si los hubiera. Incluye el decidir la destrucción de sus muestras y datos. Si bien los datos obtenidos antes de la revocación son válidos y los conserva el investigador.
2. Conocer el destino de sus muestras y datos una vez finalizado el estudio.
3. Que se le vuelva a pedir su consentimiento para utilizar las muestras en estudios posteriores, si el CI no incluye estos últimos.
4. Poder contactar con los investigadores en caso de aparición de efectos adversos imprevistos.
5. Compensación adecuada en caso de que el participante sufra algún daño (seguro de responsabilidad civil u otras medidas).
6. Garantía de confidencialidad de la información obtenida (existencia del fichero o conjunto de datos de carácter personal, modo de manejo, quiénes tendrán acceso a ellos y dónde ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición según la LOPD).

**Deberes de los investigadores**

1. Redacción del CI de acuerdo con los principios éticos y requerimientos legales.
2. Observar el principio de justicia en el proceso de reclutamiento de los participantes.
3. Responsabilidad de determinar la calidad del proceso de información y la obtención del consentimiento.
4. Disponibilidad para atender preguntas y resolver dudas durante la obtención del CI y de toda la investigación.
5. Protección de la confidencialidad y la custodia de las muestras y los datos durante y después de la ejecución del proyecto de investigación.
6. Comunicación de los resultados de la investigación a los participantes y a la sociedad. En las publicaciones científicas se hará una declaración expresa de los conflictos de intereses de los autores.

*CI: Consentimiento Informado. LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos<sup>32</sup>.*

**La exención de consentimiento**

Cuando por alguna razón no se pueda obtener el CI, el investigador debe explicar las razones al CEI en el protocolo del estudio. El CEI decidirá si se puede realizar el estudio sin la obtención del consentimiento de los participantes. Son condiciones necesarias para omitir el CI<sup>4</sup>: que el estudio sea observacional (es decir, que no sea un ensayo clínico), sea prospectivo o retrospectivo; con

riesgo mínimo o nulo para los sujetos; que la obtención del CI fuese muy costosa para el desarrollo del proyecto; que el estudio no pudiese hacerse con datos anonimizados y que el CEI dé su visto bueno.

No requieren CI por escrito las investigaciones epidemiológicas donde se utiliza la encuesta para la recolección de datos, excepto en los casos en que se requiera tomar muestras biológicas de los participantes

(biopsias, sangre, ADN, entre otros). Esto es así porque en una encuesta, al contestarla el sujeto está manifestando su deseo de participar en ella.

### 5.1. Proceso de información

Empieza con la entrega de la HIP por parte del investigador que obtiene el consentimiento. La HIP proporciona todos los elementos necesarios para que el participante pueda tomar una decisión informada. Los elementos informativos a incluir en la HIP deben tener en cuenta lo establecido en las declaraciones éticas mencionadas anteriormente<sup>1,3,4</sup>, en el Real decreto 223/2004<sup>11</sup> y en la LIB<sup>8</sup>. Durante el proceso de obtención del CI, el participante potencial debe saber que no tiene que decidir inmediatamente su participación (si así lo permitiese el protocolo del estudio) y que puede hacer todas las preguntas que desee. Quien entrega la HIP debe poder contestar todas las preguntas que el sujeto le formule sobre cualquier aspecto de la investigación.

### 5.2. Información por escrito: Hoja de información para el participante y formulario de consentimiento informado

La HIP debe recoger distintos elementos informativos dependiendo del tipo de investigación de que se trate. Los elementos informativos básicos se recogen en el Anexo 1. Se recomienda que la HIP no esté separada del formulario de consentimiento.

Un aspecto que merece señalarse es el tratamiento de muestras y datos. En el caso de que se vayan a recoger muestras, se debe informar sobre cuál será su grado de identificación y las posibles opciones de su destino final (véanse los capítulos 3 y 4).

En los procesos diagnósticos asistenciales es frecuente que queden muestras remanentes que pueden ser muy valiosas para investigaciones futuras. Por tanto, es importante ser previsor en este sentido y pedir un consentimiento específico para su conservación con propósitos de investigación futura<sup>15</sup>. En el Anexo 2 se recogen unas recomendaciones respecto del formulario de CI.

### 5.3. El consentimiento informado en la investigación en menores o personas incapaces de consentir

La investigación con menores es importante y necesaria. Esta debe incluir las premisas de: a) riesgo mínimo de daño, b) que no pueda realizarse únicamente con adultos, c) que el objeto de la investigación sea de importancia para los menores, d) con una relación beneficio/riesgo razonable, e) que la participación del menor haya sido autorizada por el padre, madre o representante legal, f) que el asentimiento o consentimiento del menor participante se haya obtenido según sus capacidades, y g) que la negativa de un menor a participar sea respetada<sup>4</sup>. A ser posible, debe evitarse incluir poblaciones más vulnerables como niños discapacitados físicos y/o mentales. Cuando la población de menores a estudiar es una población de enfermos, la naturaleza y gravedad de dicha enfermedad puede constituir un factor contextual especialmente importante<sup>4</sup>.

Cuando un estudio implica a menores, debe solicitarse el permiso de los padres o tutores antes de la aproximación al menor. Dentro del amplio concepto de la población de menores se deben distinguir tres grupos según su potencial para elaborar decisiones y asentir/consentir en participar en la

**TABLA 2. Distintos escenarios en la recogida del consentimiento informado para investigación en menores, según su capacidad<sup>4,11,16,33</sup>.**

Características de los menores* (según su capacidad de opinar/decidir participar en una investigación)	CI de los padres o del representante legal	Asentimiento/Consentimiento por parte del menor** (papel de los padres)
No son capaces de aportar su opinión acerca de la decisión de tomar parte por la edad (recién nacidos, niños de corta edad preescolares) o porque están inconscientes o gravemente enfermos (usualmente de 0 a 6 años)	Sí	Ninguno (sustituyen al menor en la toma de decisiones)
Estado de madurez suficiente para formarse opinión o expresar sus deseos, pero aún no son claramente capaces de elaborar decisiones independientes (usualmente de 7 a 11 años)	Sí	Asentimiento (se requiere el consentimiento previo)
Con capacidad intelectual y madurez para tomar su propia decisión acerca de su participación en un determinado estudio, pero aún considerados legalmente menores (habitualmente, entre los 12 y los 17 años)	Sí	Consentimiento (se requiere el consentimiento previo. Aconsejan y apoyan al menor en la toma de decisiones)

*\*Las edades son orientativas. \*\*Lo que marca el asentimiento o consentimiento del menor es su madurez intelectual*

investigación<sup>4,16</sup> (Tabla 2). El factor común para los tres grupos señalados en la tabla 2 es que deben estar acompañados por sus padres (al menos, uno u otra) o representantes legales durante el proceso de información cumpliendo los requerimientos legales y éticos<sup>4</sup>. En el caso de menores huérfanos, las condiciones legales no siempre están claras, pero se debe asegurar la protección de los intereses del menor. En este sentido, se ha desarrollado un importante trabajo para entender y mejorar las condiciones psicosociales, económicas y educativas de los niños huérfanos que participan en investigación por su situación de mayor vulnerabilidad<sup>17</sup>.

El formulario de consentimiento obtenido de los padres debe indicar que se les ha pedido permiso para dirigirse al menor, para solicitarle su participación. Por otra parte, debe quedar establecido por escrito, que la decisión última corresponde al menor, siempre que su madurez lo permita. Respecto del documento de asentimiento o consentimiento obtenido del menor, este debe explicar que también se ha obtenido el consentimiento de los padres. De esta forma, se respeta la autonomía del menor.

Los profesionales implicados en la investigación, sobre todo cuando además son los clínicos al cuidado de los participantes,

deben tener mucho cuidado de no anteponer su propio interés en el éxito del proyecto a los intereses de los menores bajo su cuidado. Su papel como informadores debe ser absolutamente claro y transparente<sup>16</sup>. Es aconsejable poder ofrecer a las familias el acceso a un segundo investigador en caso de requerir información adicional, si así lo desean.

## 6. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Como ya se ha dicho, las características cruciales para un proceso de CI adecuado son la información, la comprensión y la voluntariedad<sup>1</sup>. Las dos primeras son las que actualmente representan el mayor reto en el proceso de CI de la investigación genética en ER, dada la complejidad de los datos a obtener y manejar. A continuación se usará el término investigación genética en sentido amplio, incluyendo tanto la investigación de un gen o un grupo de genes, como la genómica (véase la definición en capítulo 4).

### 6.1. Motivaciones para participar en una investigación genética sobre enfermedades raras

En las investigaciones genéticas que abordan la búsqueda de las causas de las ER, al contrario que en otras, podría existir un beneficio directo para el participante o su familia. Identificar el gen (mutación) causante de una ER facilitaría el manejo clínico del paciente, precisando su diagnóstico clínico, evitando otras pruebas diagnósticas menos precisas y tal vez peligrosas o molestas, y proporcionando, a veces, un pronóstico y una orientación terapéutica. Tiene además otros beneficios potenciales para

sus familiares, ya que el diagnóstico genético resulta imprescindible para la identificación de portadores o para aplicar técnicas de diagnóstico prenatal o preimplantatorio y hacer prevención familiar de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que esta tal vez es la motivación principal para participar en el estudio. Por ello, la información para el participante debe ser lo más veraz y objetiva posible al explicar las posibilidades reales de obtener estos resultados, e igualmente se debe clarificar el hecho de que se trata de una investigación y no del marco clínico o diagnóstico. De acuerdo con las opiniones reflejadas en encuestas, los pacientes revelan su interés potencial en participar en estudios genéticos que perciben con más ventajas que riesgos, manifestando la importancia de recibir información sobre la investigación durante el proceso de CI no solo escrita, sino en entrevistas personales, adaptadas a sus necesidades particulares<sup>18</sup>.

### 6.2. Particularidades del consentimiento informado en investigación genética

Encuestas realizadas entre profesionales y pacientes<sup>19,20</sup> señalan la dificultad en la obtención del CI para estudios genómicos, particularmente por la amplitud e incertidumbre de la información que se puede obtener. Esta sobrecarga de información, que además es de gran complejidad, puede ser de difícil comprensión por los participantes, contribuyendo a crear en ellos expectativas poco realistas acerca de la utilidad de esta información para su salud o la de sus familiares<sup>20,21</sup>. Por todo ello, la obtención del CI para investigación genética es un proceso largo que requiere tiempo y que debe adap-

tarse al nivel de formación, comprensión, edad y, en general, necesidades del participante<sup>20</sup> y debe realizarse por investigadores clínicos expertos<sup>20,22</sup>.

Aun así, la mayor parte de los documentos de HIP y CI para estudios genómicos resultan excesivamente largos, como revela un estudio norteamericano<sup>23</sup> que mostró que contienen 4.588 palabras de promedio y usan un lenguaje no muy comprensible. Muchos pacientes firman el CI sin haber leído la HIP ni el formulario de CI<sup>24</sup> y otros, incluso con documentos de CI (HIP y formulario) relativamente simples, al leerlos no consiguen el nivel adecuado de comprensión<sup>25</sup>.

### 6.3. Elementos de la hoja de información para el participante en investigación genética

Del mismo modo que se menciona para toda investigación en general y en cualquier tipo de enfermedad, para el caso la investigación genética, en el proceso de CI se deben abordar los elementos ya referidos, y que incluyen de un modo preeminente el manejo de muestras y datos y la voluntariedad de participación (Anexo 1: elementos 7 y 9)<sup>8,20,22,26</sup>.

En relación a la confidencialidad, algunos autores<sup>27</sup> entienden que, guardando ciertas cautelas en cuanto a la codificación y acceso a la información, en una investigación genética el riesgo para la quiebra de la confidencialidad es mínimo (Anexo 1: elementos 5 y 7).

Por otra parte, existen algunos elementos particulares que deben incluirse en la HIP de toda investigación genética<sup>8,21,26</sup> (Tabla 3). De modo particular en lo que se refiere al amplio espectro de información que se

**TABLA 3. Elementos particulares a incluir en la hoja de información para el participante de una investigación genética<sup>8,21,26</sup>.**

#### A) Amplitud del estudio genético

- Si es genómico u exómico
- Si es enfocado a uno o varios genes

#### B) Información que se puede obtener

- Posibilidad de no obtener resultados
- Posibilidad de obtener resultados dudosos
- Posibilidad de obtener resultados inesperados o secundarios
- Posible implicación de la información para los familiares.

#### C) Manejo de la información individual

- Derecho a ser informado de los resultados individuales si son relevantes y qué tipo de resultados se informarán
- Derecho a renunciar a recibir la información
- Derechos y deberes respecto de los familiares
- En caso de resultados relevantes para los familiares, estos deben ser informados por el participante o por el investigador clínico, si el participante lo prefiere o si él mismo no quisiera ser informado

#### D) Manejo de los datos y las muestras

- Inclusión en bases de datos: qué datos, y quiénes accederán
- No se prevé almacenamiento ni uso futuro: proyecto actual
- Almacenamiento y uso futuro de las muestras: biobanco, colección

puede obtener y su posible incertidumbre por la posible obtención de resultados genéticos de significado incierto, su implicación para la salud del participante o sus familiares y su manejo (véase el capítulo 4).

**TABLA 4. Características especiales del consentimiento informado en los ensayos clínicos en enfermedades raras.**

**1. Población en condición de especial vulnerabilidad: enfermedades “huérfanas”, escaso número de pacientes, información limitada de la evolución natural de la enfermedad**

- a. El paciente se encuentra aislado, en situación de dependencia, sin tratamientos curativos.
- b. El investigador precisa un mínimo número de casos; necesidad de estudios multicéntricos.

**2. En caso de investigación clínica**

- a. El paciente no suele tener alternativas terapéuticas, escasa información acerca de eficacia y seguridad. Ansiedad para poder conseguir entrar en el ensayo clínico.
- b. El investigador se encuentra con la dificultad adicional de informar sin influir en la decisión del paciente.
- c. Inclusión de grupo placebo: difícil de aceptar por los participantes; plantea cuestiones éticas.

**3. Necesidad de establecer registros de pacientes internacionales**

- a. El paciente puede expresar dudas razonables en cuanto a la privacidad.
- b. El investigador y el promotor deben invertir el máximo esfuerzo y recursos para asegurar la privacidad de los pacientes, siendo conscientes de la dificultad acrecentada en el caso de enfermedades ultrararas.

## 7. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES RARAS

Las ER implican a un pequeño porcentaje de la población, ello constituye, por un lado, una oportunidad y un reto para la delimitación de nuevas estrategias terapéuticas para prevenir, estabilizar o mejorar cada una de estas enfermedades. Por otro lado, cuando el investigador se encuentra con pocos casos, se hace muy difícil poder sacar conclusiones, de acuerdo con los criterios convencionales de la precisión estadística

Con el objetivo de poder realizar ensayos clínicos (EC) en muchas ER, se requiere, en muchas ocasiones, un estudio de la evolución natural de la enfermedad y el uso de diseños especiales, con limitado número de pacientes, y de una duración suficientemente pro-

longada<sup>28</sup> (véase el capítulo 7). Asimismo, la investigación en ER puede depender de los registros internacionales tanto para poder acceder a un mínimo número de pacientes para llevar a cabo los EC necesarios como para compartir los datos de los participantes<sup>29,30</sup>.

Estos antecedentes permiten entrever el contexto en el que se va a desarrollar el proceso de CI (Tabla 4). Así, el hecho de padecer una ER confiere de por sí cierto grado de vulnerabilidad, y la mayoría de los pacientes con ER y sus familias están padeciendo una situación de larga evolución y debilitante, cuando se enfrentan ante la posibilidad de participación en un EC, probablemente con un único fármaco, sin otra alternativa, con una seguridad y eficacia pendientes de demostrar. El paciente puede llevar mucho tiempo ansiando la posibilidad de un tratamiento y, por tanto,

en el proceso de obtención del CI, la información acerca de los beneficios potenciales de dicho tratamiento se debe realizar con la mayor transparencia posible. Es relativamente fácil que las expectativas del paciente y su entorno, acerca de la eficacia terapéutica, sean exageradas o difíciles de conseguir<sup>14</sup>. Por ello, el riesgo de aparición del equívoco terapéutico es especialmente alto en estas circunstancias. Por tanto, es muy importante que la información aportada esté absolutamente ajustada a la realidad, sobre todo teniendo presente que en el caso de menores serán habitualmente los padres los que van a decidir la participación del paciente. Por otra parte, también debe quedar muy clara la posibilidad de rechazar su participación en el EC<sup>3,11,31</sup>. Un proceso de consentimiento bien organizado y transparente puede contribuir a una investigación con una robusta base ética y finalmente crear un impacto positivo en la participación del paciente, generando mayor confianza en el proyecto.

El investigador tendrá en cuenta en la presentación del EC al CEI que este pondrá especialmente, además de los aspectos éticos y legales, los aspectos metodológicos incluyendo la justificación del número de participantes y cómo se llevará a cabo su reclutamiento, así como el balance de beneficios y riesgos. Si la investigación implica a menores, es importante que el CEI cuente con un experto en problemas clínicos, éticos y psicosociales en el área pediátrica.

## 8. CONCLUSIÓN

La correcta obtención del CI es un elemento fundamental en cualquier investigación en seres humanos, se sustenta en princi-

pios éticos básicos y es, en sí mismo, el ejercicio de un derecho humano. La voluntad de protección de este derecho ha inspirado normativas legales, de manera que el investigador está obligado no solo moral y éticamente, sino también legalmente a respetar los principios y la práctica del CI.

Las hipótesis planteadas en la investigación sobre ER y los datos a obtener y manejar son complejos. Por otra parte, las expectativas acerca de los beneficios de la investigación pueden ser excesivas para los participantes. A ello contribuye la falta de diagnóstico clínico o genético en un alto porcentaje de casos y la ausencia de tratamientos eficaces, así como la alta mortalidad de muchas de las ER. Estas situaciones condicionan a menudo la existencia del equívoco terapéutico entre los participantes en una investigación clínica y, de forma similar, del equívoco diagnóstico en la investigación genética. Esto es, que un estudio genético de investigación, con el objetivo de identificar las bases moleculares de una ER, sea erróneamente considerado por el participante como una prueba de diagnóstico genético.

Las circunstancias anteriores plantean retos al investigador que conciernen a la información, comprensión y voluntariedad, los tres elementos necesarios en el proceso de obtención del CI. El investigador tiene el deber y la responsabilidad de proporcionar información veraz y suficiente, pero no superflua o excesiva, adaptada a las necesidades, nivel cultural, edad y capacidad del participante y asegurar la validez del consentimiento<sup>21,23</sup>.

El entorno investigador actual de las ER hace necesario el acceso por parte de la comunidad científica a grandes datos, muchos de ellos genéticos, y a muestras de

gran relevancia científica muy difíciles de reunir debido a la baja prevalencia de las ER. Este hecho se debe considerar en el proceso de obtención del CI y promover los valores de solidaridad y altruismo, que suelen estar muy presentes en los participantes, para que ejerzan su autonomía y puedan manifestar su voluntad acerca de que las muestras y los datos, una vez finalizado el proyecto, puedan ser empleados y compartidos en futuras investigaciones, siempre con las garantías éticas y legales exigibles.

El CI de todo participante en un estudio es un elemento fundamental para la confianza de la sociedad en la investigación. Por ello, todo investigador que se plantee realizar un estudio debe tener en cuenta el modelo de CI más adecuado para la población objeto de la investigación, respetando en todo caso los valores morales de los implicados

## REFERENCIAS

1. Department of Health education and welfare. Office of the secretary. Protection of Human Subjects; Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Federal Register 7 Vol 44, No. 767 Wednesday, April 18, 1979.
2. The Nuremberg Code (1947). En: Mitscherlich A, Mielke F, eds. Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes. New York: Schuman; 1949. p. xxiii-xxv. Disponible en: <http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg/> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
3. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
4. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2002.
5. Consejo de Europa. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Disponible en: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007c98> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
6. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
7. Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg, 27.XI.2008.
8. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley\\_Investigacion\\_Biomedica.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf) [Consultado el 24 de octubre de 2015].
9. Ley general de Sanidad 14/1986, Ley orgánica 3/1986, de 14 de abril de Medidas Especiales en materia de Salud Pública. BOE núm. 102, de 29 de abril 1986.
10. Ley del medicamento 25/1990, Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento. BOE núm. 306, de sábado 22 de diciembre 1990.
11. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
12. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. . 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.

## ANEXO 1. Elementos básicos que debe contener la Hoja de información para el participante en el proceso de obtención del consentimiento informado<sup>3,4,8,34,35</sup>.

### 1. Información general sobre la investigación propuesta

- Datos del Proyecto o Ensayo Clínico: título, promotor e investigador principal.
- Objetivos, duración, y descripción de los procedimientos.
- La responsabilidad del participante.

### 2. Información específica

- En ensayos clínicos: de las intervenciones en estudio.
  - Indicación de si el objetivo es evaluar la seguridad y/o la eficacia de las intervenciones.
  - Indicar si la investigación incluye aleatorización, enmascaramiento y uso de placebo.
- En investigación genética:
  - Cuáles son los estudios genéticos planificados y que se le proporcionará consejo genético.
  - Cómo serán tratados los hallazgos inesperados.

### 3. Procedimientos alternativos

- Procedimientos alternativos adecuados para el tratamiento / diagnóstico en su caso, que podrían estar indicados para el participante potencial.

### 4. Riesgos. Cualquier riesgo previsible, incluyendo molestias e inconvenientes

### 5. Investigaciones que implican un riesgo mayor que el mínimo

- Se proporcionará una explicación sobre si existe tratamiento o indemnización si se produce una lesión y, en caso afirmativo, en qué consisten, o dónde se puede obtener más información. Debe mencionarse, en su caso, la cobertura del seguro de responsabilidad civil.
- Medidas para responder a acontecimientos adversos acontecidos en los participantes

### 6. Beneficios para el participante que es razonable esperar de la investigación, evitando expectativas inapropiadas.

- Informar de si existe o no compensación económica.

### 7. Manejo de datos y muestras: almacenamiento, acceso y confidencialidad

- Procedimientos adoptados para garantizar la protección de datos, confidencialidad y privacidad, incluyendo la duración del almacenamiento de datos personales.
- Destino de los datos o/y muestras al final del período de investigación y si serán retenidos para futuras investigaciones (incluyendo los usos comerciales).
- Información sobre lo que sucederá con los resultados de la investigación. Medidas para acceder a la información relevante para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales.

### 8. Identificación de los investigadores, a quienes contactar en caso de duda

### 9. Voluntariedad y posibilidad de revocación del consentimiento informado

Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe seguir la legislación vigente y aplicable, así como los requerimientos éticos.

La documentación debe ser revisada y aprobada previamente por el Comité de Ética de la Investigación competente, haciendo constar la fecha de revisión y aprobación.

## ANEXO 2. Recomendaciones para la redacción del formulario de consentimiento informado<sup>8,36</sup>.

### 1. Encabezamiento:

Nombre del investigador principal, el título del proyecto, los centros participantes o nombre del consorcio o grupo colaborativo (página web), en caso de que otros investigadores/centros distintos de aquel en el que el sujeto participa vayan a tener acceso a datos individuales o muestras.

Nombre de la persona del equipo investigador que proporciona la información y el formulario de consentimiento.

Nombre y datos de identificación del participante.

### 2. Paginación: numeración correlativa con la Hoja de Información para el participante.

### 3. Redacción en primera persona:

“He leído la información proporcionada, he tenido la oportunidad de preguntar y se me han contestado las preguntas. Consiento voluntariamente en participar en esta investigación y entiendo que tengo derecho a retirarme en cualquier momento sin que afecte de ninguna manera a mis cuidados médicos”.

### 4. Especificar en clave dicotómica (Sí/No) las distintas opciones de uso de muestras y datos y la opción de ser informado de los resultados.

### 5. Muestras:

En caso de haber “aceptado que se conserven indefinidamente las muestras para investigación”, elegir las opciones:

- “Deseo me pidan la renovación escrita del consentimiento cuando vayan a utilizar mis muestras en cualquier otro proyecto sobre (nombre de la enfermedad actual)”.
- “Deseo que me pidan la renovación escrita del consentimiento cuando vayan a utilizar mis muestras en cualquier proyecto no relacionado con (nombre de la enfermedad actual) o quiero que me informen de los proyectos en que se utilicen mis muestras, pero no necesito que me pidan autorización previa para hacerlo”.
- “No necesito que me informen de los proyectos a realizar en los que sean usadas las muestras que ahora dono”

### 6. “Informaré al investigador de cualquier cambio en mi dirección”.

“Firmo por duplicado, quedándome con una copia de este impreso”.

### Declaración del investigador

“He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado por el participante, el cual ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que ha dado su consentimiento libremente. Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento”.

“Firma del investigador”.

### Fórmula para el asentimiento del menor

“Hago constar que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus beneficios y riesgos potenciales a la persona responsable legal del menor, que el menor ha sido informado de acuerdo a sus capacidades y que no hay oposición por su parte”.

“El responsable legal otorga su consentimiento por medio de su firma fechada en este documento”.

El menor firmará su asentimiento cuando por su edad y madurez sea posible.

13. Escobedo C, Guerrero J, Lujan G, Ramirez A, Serrano D. Ethical issues with informed consent. *E-Zine Journal. Youth Scientists and the ethics of Current Science. Bio-Ethics.* 2007; 8: 8-15.
14. Dal-Ré R, Morell F, Tejedor J, Gracia D. El equívoco terapéutico en los ensayos clínicos: combatirlo y vivir con él. *Rev Clin Esp.* 2014; 214: 470-4
15. Pampols T, Rueda J, Milà M, Valverde D, Garín N, Vallcorba I, et al. (Comisión de ética de la AEGH). El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. *Diagn Prenat.* 2013; 24: 46-56.
16. Nuffield Council on Bioethics. Children and clinical research: ethical issues 2015. Disponible en: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Children-and-clinical-research-full-report.pdf> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
17. Thompson RT, Meslin EM, Braitstein PK, Nyandiko WM, Ayaya SO, Vreeman RC. The vulnerabilities of orphaned children participating in research: a critical review and factors for consideration for participation in biomedical and behavioral research. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2012; 7: 56-66.
18. Meiser B, Storey B, Quinn V, Rahman B, Andrews L. Acceptability of, and information needs regarding, next-generation sequencing in people tested for hereditary cancer: A qualitative study. *J Genet Couns.* 2015 [En prensa].
19. Rigter T, van Aart CJA, Elting MW, Waisfisz Q, Cornel MC, Henneman L. Informed consent for exome sequencing in diagnostics: Exploring first experiences and views of professionals and patients. *Clin Genet.* 2014; 85: 417-22.
20. Bernhardt BA, Roche MI, Perry DL, Scollon SR, Tomlinson AN, Skinner D. Experiences with obtaining informed consent for genomic sequencing. *Am J Med Genet A.* 2015; 167: 2635-46.
21. Pinxten W, Howard HC. Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 269-79.
22. Ayuso C, Millán JM, Dal-Re R. Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D (dir). *Luces y sombras en la investigación clínica.* Madrid: Triacastela; 2013. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
23. Henderson G, Wolf SM, Kuczynski KJ, Joffe S, Sharp RR, Parsons DW, et al. The challenge of informed consent and return of results in translational genomics: Empirical analysis and recommendations. *J Law Med Ethics.* 2014; 42: 344-55.
24. Robinson JO, Slashinski MJ, Wang T, Hilsenbeck SG, McGuire AL. Participants' recall and understanding of genomic research and large scale data sharing. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2013; 8: 42-52.
25. Morgenstern J, Hegele RA, Nisker J. Simple genetics language as source of miscommunication between genetics researchers and potential research participants in informed consent documents. *Public Underst Sci.* 2015; 24: 751-66.
26. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 1054-9.
27. Wendler DS, Rid A. Genetic research on biospecimens poses minimal risk. *Trends Genet.* 2015; 31: 11-5.
28. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 20-6
29. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HHS A290200500351

- TO1). AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2007. Disponible en: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/PatOutcomes.pdf> [Consultado el 24 de octubre de 2015]
30. Hansson M. Where should we draw the line between quality of care and other ethical concerns related to medical registries and biobanks *Theor Med Bioeth.* 2012; 33: 313-23.
  31. Giesbertz NA, Bredenoord AL, Van Delden JJ. A thick opt-out is often sufficient. *Am J Bioeth* 2013; 13: 44-6.
  32. LOPD: Ley orgánica 15/99 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
  33. Modi N, Vohra J, Preston J, Elliott C, Van't Hoff W, Coad J, et al Working Party of the Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance on clinical research involving infants, children and young people: an update for researchers and research ethics committees. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 887-91.
  34. A Guide to Informed Consent - Information Sheet Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators Contents. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126431.htm> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
  35. ICH Harmonised Tripartite Guideline Guideline for Good Clinical Practice (1996). Disponible en: <http://www.research.uci.edu/compliance/human-research-protections/irb-members/required-elements-of-informed-consent.html> [Consultado el 24 de octubre de 2015].
  36. Comité de Ética de la Investigación y del Bienestar animal. ISCIII.CEI HIP/CI: Requisitos que debe cumplir la Hoja de Información a los Participantes y el Consentimiento Informado para investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o utilización de muestras o datos humanos. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-comites/comite-etica-investigacion-y-bienestar-animal.shtml> [Consultado el 24 de octubre de 2015].

10

## Terapia génica en línea germinal: Aspectos científicos y éticos

*Juan A. Bueren y Diego Gracia*

## CONTENIDO

Resumen .....	149
1. Avances y limitaciones de las aproximaciones actuales de la terapia génica en línea germinal .....	150
1.1. Modalidades de terapia génica .....	150
1.2. Edición génica: Aplicaciones para el tratamiento de enfermedades hereditarias y adquiridas .....	152
1.3. Características de las principales nucleasas de diseño para su utilización en terapia génica dirigida en células somáticas y germinales .....	154
1.4. Estado actual y perspectivas futuras de la edición génica en línea germinal....	155
1.5. Entre la técnica y la ética .....	155
2. Aspectos éticos relacionados con la edición génica en línea germinal.....	156
2.1. ¿Jugando a ser Dios? ( <i>PlayingGod</i> ) .....	156
2.2. Ética y genética molecular .....	157
2.3. El caso de la terapia génica germinal .....	157
2.4. Conclusión .....	160

## RESUMEN

Los avances de la genética molecular están teniendo una muy importante repercusión en la manera de contemplar el tratamiento de numerosas enfermedades mediante aproximaciones tales como la terapia génica. Si bien la inmensa mayoría de los ensayos clínicos de terapia génica utiliza estrategias que no permiten dirigir el gen terapéutico en el genoma de las células diana, el desarrollo de nucleasas de diseño está revolucionando el campo de la terapia génica al facilitar la precisa reparación de determinadas mutaciones. Como consecuencia del aumento de la eficacia de estas aproximaciones de edición

génica, recientemente se ha propuesto la posibilidad de su utilización no solo para el tratamiento de células somáticas, sino también para el desarrollo de aproximaciones que afectan a la línea germinal. Puesto que con la tecnología actual no es posible garantizar la ausencia de alteraciones genéticas potencialmente deletéreas, existe un consenso bastante generalizado en considerar, que tanto por cuestiones técnicas como por criterios éticos, las técnicas actuales de edición génica no están suficientemente refinadas como para abordar desde el punto de vista clínico modificaciones del genoma que afecten a la línea germinal.

## 1. AVANCES Y LIMITACIONES DE LAS APROXIMACIONES ACTUALES DE LA TERAPIA GÉNICA EN LÍNEA GERMINAL

### 1.1. Modalidades de terapia génica

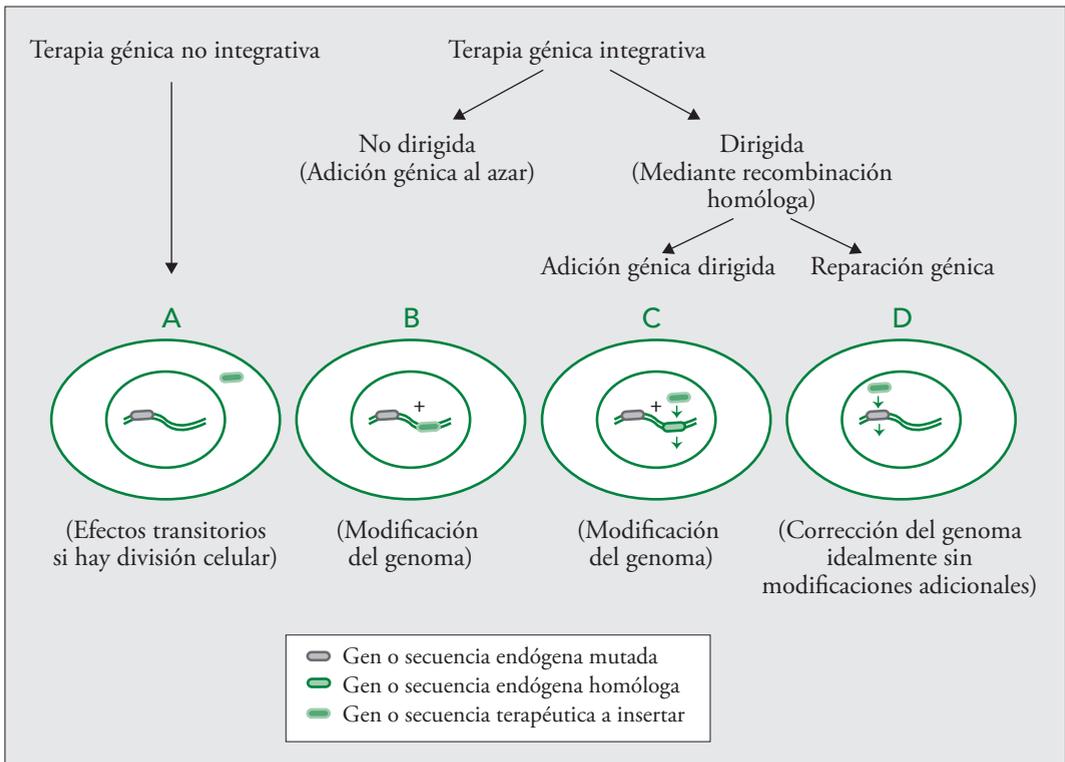
Se entiende por terapia génica el tratamiento de enfermedades hereditarias o adquiridas mediante la transferencia de material genético en células del paciente. Para facilitar la entrada de los genes terapéuticos en las células diana frecuentemente se utilizan virus modificados (vectores virales), aprovechando su muy alta capacidad infectiva. Otras aplicaciones, sin embargo, no requieren la utilización de vectores virales, por lo que se recurre a procedimientos físicos o químicos que faciliten la inserción del vector no viral en la célula.

Desde el punto de vista técnico, la terapia génica puede clasificarse en no integrativa y en terapia génica integrativa (véase figura 1). En el primer caso, los genes no se integrarán en el genoma de la célula tratada (Fig. 1A). Por tanto, si la célula se divide, se producirá una dilución progresiva de las copias del gen terapéutico, por lo que esta tecnología tiene principal aplicación sobre células somáticas con baja tasa de división, o cuando se desee la expresión transitoria del transgén. Entre los vectores no integrativos más frecuentemente utilizados se encuentran los vectores adeno-virales y los adenoasociados, ya usados para el tratamiento de enfermedades tales como la hemofilia o la hiperquilomiconemia.

En el caso de la terapia génica integrativa, la aproximación más eficaz tiene por objeto la inserción no dirigida de los genes terapéuticos en el genoma de la células diana (Fig.

1B). Mediante este tipo de terapia génica ha sido posible el tratamiento de pacientes con enfermedades hereditarias, tales como la inmunodeficiencia combinada severa ligada al X y por déficit en adenosin deaminidasa, el síndrome de Wiscott-Aldrich, la  $\beta$ -talasemia y otras<sup>1</sup>. Para facilitar la integración del gen terapéutico en la célula diana se vienen utilizando vectores de la familia de los retrovirus (gamma-retrovirales y lentivirales). Estos vectores no permiten controlar el sitio de inserción de los genes terapéuticos en el genoma de la célula diana, y determinados vectores gamma-retrovirales de primera generación han generado problemas oncogénesis insercional en algunas patologías tales como la inmunodeficiencia combinada severa ligada al X y el síndrome de Wiscott-Aldrich<sup>2,3</sup>. Afortunadamente, ninguno de los ensayos clínicos que se están desarrollando con vectores lentivirales ha mostrado, por el momento, riesgos de oncogénesis insercional.

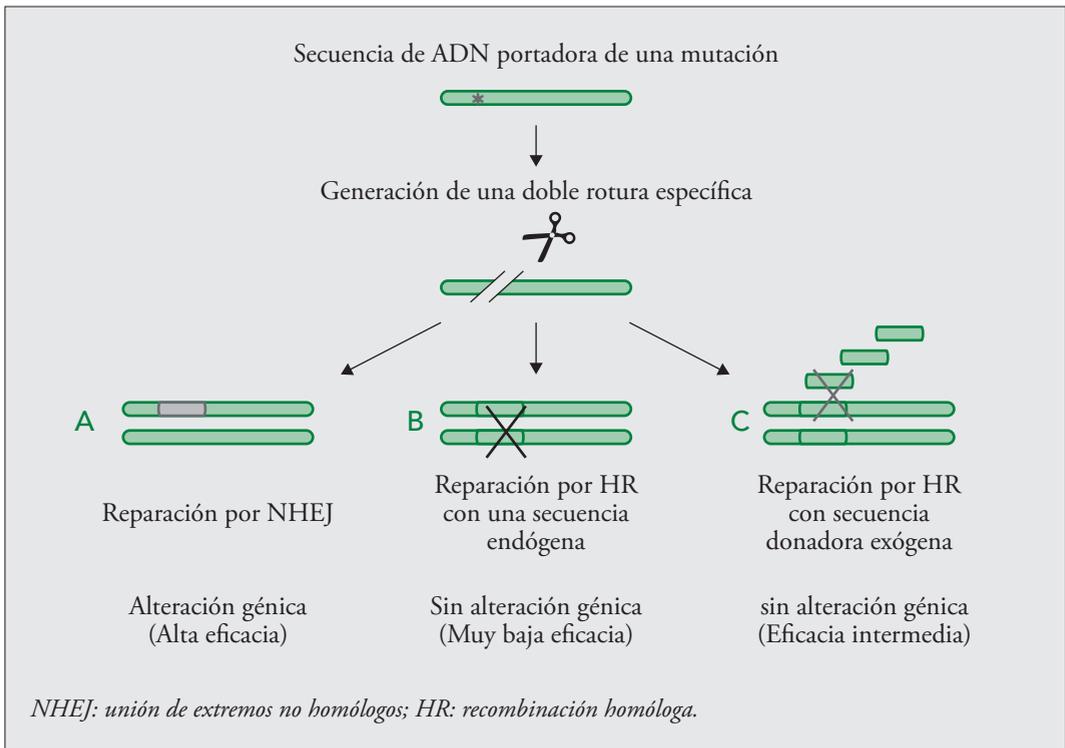
En el caso de la terapia génica dirigida –o edición génica– la secuencia génica a insertar se dirige específicamente a una región determinada del genoma. Con ello se pretende bien la adición de genes o de fragmentos de los mismos en regiones deseadas del genoma (Fig. 1C), o alternativamente la sustitución de genes o de secuencias génicas mutadas por las correspondientes secuencias correctas (Fig. 1D). En este caso se puede conseguir una auténtica reparación génica, en algunas ocasiones sin modificaciones en ninguna otra región del genoma. Esta es la aproximación que se ha propuesto por algunos grupos de investigación para el desarrollo de terapias que afectan a la línea germinal, lo que ha abierto un foro de debate sobre la conveniencia y ética de su práctica en humanos.



**Figura 1.** Modalidades de terapia génica atendiendo al tipo de modificación genética de las células.

A la hora de considerar si las modificaciones genéticas descritas pueden tener lugar sobre el propio paciente tratado y/o sobre su descendencia, resulta crítico precisar el tipo de célula sobre el que se realiza la modificación genética. Mientras que a nivel clínico la inmensa mayoría de los ensayos de terapia génica tiene su fundamento en la terapia no dirigida de células somáticas, el tipo de células modificadas genéticamente en estudios experimentales ha sido mucho más numeroso, incluyendo no solo muy diferentes células somáticas, sino también células madre embrionarias (ES, *Embryonic Stem cell*), células madre pluripotentes inducidas (iPSCs, *induced Pluripotent Stem Cells*), gametos, así como cigotos y embriones.

Con relación a la terapia por edición génica de células ES o iPSCs, esta permite la generación de células somáticas corregidas que tras su diferenciación *in vitro* pueden generar células de muy diferentes linajes para su uso en protocolos de terapia celular somática. Alternativamente, estas células pluripotentes modificadas pueden diferenciarse para generar gametos o implantarse en embriones, en cuyo caso se generarán organismos con células somáticas y también germinales modificadas genéticamente. Por último, tanto gametos como cigotos o embriones de diferentes modelos animales han sido también objeto de diferente tipo de manipulación génica, por lo que no pueden ser excluidos como posibilidades a tener en cuenta en la especie humana.



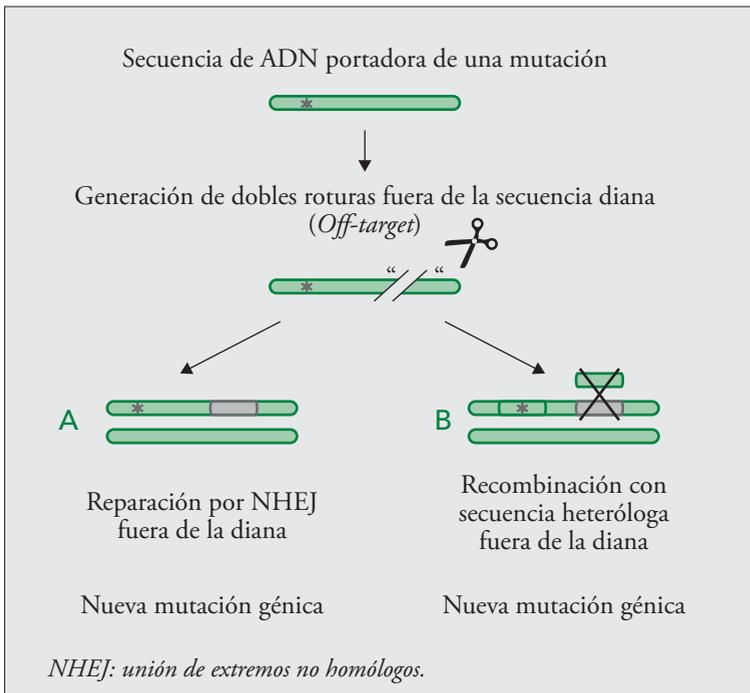
**Figura 2.** Mecanismos básicos utilizados por la célula para la reparación de dobles roturas en el ADN algunos de los cuales facilitan los procesos de edición génica.

## 1.2. Edición génica: Aplicaciones para el tratamiento de enfermedades hereditarias y adquiridas

La mayoría de los procedimientos de terapia génica dirigida están basados en la recombinación homóloga de una secuencia exógena (Donador) con una secuencia endógena que se pretende reemplazar. Aunque en condiciones fisiológicas la eficacia de la recombinación homóloga es muy baja, del orden de 1/100.000, el desarrollo de nucleasas de diseño, capaces de generar dobles roturas en el ADN de manera específica, ha permitido aumentar la eficacia de recombinación homóloga cientos y hasta miles de veces. Este hecho

está suponiendo una nueva era en la aplicación de las técnicas de edición génica para el tratamiento de enfermedades humanas<sup>4</sup>.

En la figura 2 se ilustran esquemáticamente los fenómenos que tienen lugar después de la generación de una doble rotura en el ADN que deberán ser tenidos en cuenta para comprender el mecanismo básico de edición génica. Básicamente, existen dos mecanismos para la reparación de las dobles roturas que puedan generarse tras la acción de una nucleasa de diseño. El mecanismo de reparación de mayor eficacia se conoce como reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ, *Non Homologous End Joining*). Se trata de un mecanismo de baja fidelidad y



**Figura 3.** Eventos adicionales o alternativos a la inserción génica dirigida conducentes a la generación de mutaciones en el genoma de las células diana.

que, por tanto, suele introducir mutaciones en la secuencia sobre la que se ha producido la doble rotura (Fig. 2A). El mecanismo alternativo, de menor eficacia, es la recombinación homóloga (HR, *Homologous Recombination*). A través de este mecanismo, la región que contiene la doble rotura se puede aparear con una secuencia de la cromátida hermana, que le sirve de molde para restaurar la secuencia que existía antes de la generación de la doble rotura. A diferencia de la reparación por NHEJ, la reparación por HR supone un mecanismo fiel de reparación que no suele introducir errores sobre la secuencia diana del ADN (Fig. 2B). Cuando además de la doble rotura se introducen en la célula varias copias de una secuencia donadora –con alta homología frente al gen diana– se puede producir su recombinación con eficacias relativamente altas, de entre el 1-20% (Fig. 2C), lo que

se está explotando para el desarrollo de la terapia por edición génica.

Como eventos adicionales o alternativos a la inserción génica dirigida, pueden tener lugar procesos como los que se recogen en la figura 3 conducentes a la generación de alteraciones en el genoma de las células que se desea editar. Aparte del fenómeno ya explicado de la reparación por NHEJ en la secuencia diana (Fig. 2A), se pueden producir mutaciones por la generación de dobles roturas fuera del sitio deseado (eventos conocidos como *off-target*), debido a la presencia de secuencias genómicas con alta homología con la secuencia diana de la nucleasa. En caso de que se produzca una doble rotura fuera de la diana deseada, su reparación por NHEJ generará, con toda probabilidad, mutaciones por inserciones o deleciones de nucleótidos en esta región (Fig. 3A). Si se

produjera la recombinación homóloga entre la secuencia donadora y la región *off-target* conteniendo la doble rotura (con homología parcial de secuencia), este evento también generaría una mutación fuera del sitio diana seleccionado (Fig. 3B), lo que podría suponer efectos deletéreos para la célula.

A pesar de que la edición génica supondrá un avance muy significativo en la seguridad de la terapia génica, los mecanismos explicados ponen de manifiesto que con la tecnología actual no es posible asegurar que no se producirán mutaciones, ya sea en el sitio diana o fuera del mismo, durante el proceso de reparación de la doble rotura generada por la nucleasa o durante la recombinación con la secuencia donadora. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de aplicar esta tecnología para modificar el genoma en línea germinal pues podría suponer la generación efectos deletéreos hereditarios difíciles de prever.

### 1.3. Características de las principales nucleasas de diseño para su utilización en terapia génica dirigida en células somáticas y germinales

Debido a la relevancia de las nucleasas de diseño en terapia génica de edición, se han desarrollado diferentes familias de nucleasas, cada una de las cuales con sus propias ventajas y limitaciones. Las nucleasas de diseño más extendidas actualmente incluyen las nucleasas con dedos de zinc, meganucleasas, nucleasas TALE (*Transcription Activator-Like Effector nucleases*) y endonucleasas dependientes de ARN denominadas CRISPR (*Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeats*). Todas ellas tienen en común la pre-

sencia de un dominio de reconocimiento del ADN y otro dominio nucleasa con capacidad de generar dobles roturas en la secuencia diana. De entre todas ellas, el sistema basado en CRISPR/Cas9 es el que recientemente se ha planteado para su potencial utilización en terapias de la línea germinal.

Con relación a esta nucleasa, en el año 2013 se demostró por primera vez la posibilidad de realizar edición génica en células eucariotas mediante la expresión heteróloga de la nucleasa Cas9 utilizando como guía un fragmento de ARN, en lugar de una secuencia peptídica (véase revisión en<sup>5</sup>). Este hecho diferencia al sistema CRISPR/Cas9 de otras nucleasas, y le dota de interesantes ventajas. La plataforma CRISPR/Cas9 deriva de un sistema inmune adaptativo de bacterias y arqueas para prevenir infecciones virales e invasiones de elementos de ADN móviles. Los sistemas CRISPR/Cas se han clasificado en 3 tipos. De todos los sistemas descritos, el tipo II es el que ha sido utilizado en la mayor parte de las aplicaciones de terapia génica. Así, los sistemas CRISPR de tipo II permiten proteger contra bacteriófagos, procesando las secuencias extrañas en pequeños fragmentos que se introducen en la construcción CRISPR.

La principal ventaja del sistema CRISPR/Cas9 radica en la facilidad de su diseño y construcción, pues no solo se puede generar a través de una única construcción, sino que también basta la modificación del ARN guía. Este hecho, unido a su eficacia, versatilidad y posibilidad de utilizar diferentes CRISPR/Cas9 en una misma célula, ha supuesto un cambio radical en las perspectivas de realizar edición génica somática y tal vez también en línea germinal.

#### 1.4. Estado actual y perspectivas futuras de la edición génica en línea germinal

Aunque ya están en marcha ensayos clínicos de terapia génica de edición con nucleasas con dedos de zinc<sup>1</sup>, el descubrimiento del sistema CRISPR/Cas9 ha revolucionado el campo de la edición génica por su sencillez, eficacia y bajo coste. La frecuencia de *off-targets* encontrada en células madre pluripotentes humanas<sup>7,8</sup>, o en cigotos de ratón<sup>9,10</sup>, tratados con el sistema CRISPR/Cas9 parece ser muy reducida. Este hecho llevó a investigadores de la Universidad Sun Yat-sen de China a la realización de estudios de edición génica en cigotos polispermicos humanos capaces de generar blastocistos *in vitro*, pero incapaces de desarrollarse *in vivo*<sup>11</sup>.

Mediante el uso de nucleasas CRISPR-Cas9 y una secuencia de ADN con homología para el gen de la  $\beta$ -globina humana, estos autores observaron que en el 52% de los embriones se producía la digestión por la nucleasa, y que en el 14% de estos embriones había tenido lugar el proceso de edición en el gen diana. A pesar de ello, en un 25% de los embriones se habían producido eventos de recombinación con genes endógenos no homólogos. Asimismo, los embriones tratados fueron mosaicos; es decir, contenían células corregidas y también sin corregir, y mostraron numerosas roturas *off-target* en el ADN generadoras de mutaciones fuera del gen diana.

Tal como los propios autores reconocen en su trabajo<sup>11</sup>, los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto que las técnicas actuales de edición génica necesitan mejorar sustancialmente antes de que

puedan tener aplicación clínica para su utilización en tratamientos que puedan transmitirse a línea germinal.

#### 1.5. Entre la técnica y la ética

Antes de que sean discutidos en detalle los aspectos éticos derivados de las aproximaciones de la terapia génica que afecten a la línea germinal, hay algunos aspectos técnicos que necesariamente han de tenerse en cuenta a la hora de analizar las implicaciones éticas de las mismas.

Entre estos aspectos destaca el hecho de que cualquier efecto secundario que se pueda producir como consecuencia de una alteración genética que afecte a células germinales afectará no tanto –o no solo– al individuo sometido a dicho tratamiento, sino a su descendencia o a parte de la misma.

Por otra parte, a la hora de evaluar la conveniencia de cualquier intervención terapéutica sobre un paciente, esta siempre se realiza ponderando el beneficio terapéutico sobre el riesgo de generar efectos adversos. Así, en el caso de la terapia génica de pacientes con enfermedades genéticas, los riesgos de oncogénesis insercional asociados a los primeros ensayos clínicos con vectores gamma-retrovirales resultaron ser superiores a los esperados. No obstante, en estos casos resultaba evidente que no existía ninguna otra alternativa de menor riesgo para los pacientes.

Finalmente, a diferencia de lo que ocurre en el caso de la terapia génica somática, –donde lo que se pretende es el tratamiento de los signos clínicos asociados a una determinada patología– en el caso de la terapia génica que afecte a la línea germinal el objetivo es la prevención de la enfermedad en la descendencia del paciente tratado. Como

alternativa a esta aproximación, actualmente se desarrollan las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP), seguido de la selección e implantación en el útero materno de las células embrionarias sanas. Esto permite prevenir la generación de alteraciones genéticas hereditarias mediante la selección de los embriones que no portan las alteraciones génicas asociadas a la patología.

## 2. ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LA EDICIÓN GÉNICA EN LÍNEA GERMINAL

### 2.1. ¿Jugando a ser Dios? (*Playing God?*)

Cuando, a comienzos de los años setenta, los biólogos moleculares pusieron a punto la técnica del ADN recombinante, por un momento les surgió la duda de si no estarían en una situación parecida a la de los físicos que intervinieron en el “proyecto Manhattan” que puso a punto la bomba atómica. El biólogo Robert Pollack, dijo entonces: “Estamos en una situación como la anterior a la de Hiroshima. Sería un desastre si uno de los agentes que ahora estamos manejando en investigación fuera canceroso para el ser humano”<sup>12</sup>. Por primera vez en la historia de la humanidad, podía manipularse el código de la vida. Y surgió de nuevo la pregunta: ¿hasta qué punto es ello lícito?

Fue en 1975 cuando los biólogos moleculares, dirigidos por Paul Berg<sup>13</sup>, establecieron los criterios para evitar posibles desastres, definiendo cuatro niveles de riesgo: el riesgo mínimo (experimentos en los que bastan las precauciones propias de un laboratorio de microbiología clínica), el riesgo pequeño

(experimentos en los que se generan nuevos microorganismos, pero que no parece vayan a alterar la ecología de las especies, en los que se exigen algunas medidas mayores, como el acceso limitado al laboratorio y el uso de los microorganismos en cabinas de seguridad), el riesgo moderado (experimentos en los que existe probabilidad de generar un agente con capacidad potencial patógena o de alteración del ecosistema, por lo que deben utilizarse cabinas de flujo laminar, así como vectores y portadores incapaces de multiplicarse fuera del laboratorio) y, en fin, experimentos de riesgo elevado (aquellos con alta capacidad potencial de patogenicidad o alteración ecológica y que por ello exigen medidas de especial protección: la manipulación de los agentes microbianos solo debe realizarse en cabinas de máxima seguridad, en las que el aire se calienta a elevadas temperaturas antes de liberarlo al exterior, y se utilizan microorganismos que solo pueden crecer en el laboratorio)<sup>14</sup>. Estos criterios sobre normas de seguridad<sup>15</sup> sirvieron de base a las recomendaciones publicadas en julio de 1976 por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos<sup>16</sup>. Se estableció la distinción entre barreras físicas y biológicas, dividiéndolas, a su vez, en varias categorías. Las barreras físicas irían en orden de gravedad o riesgo creciente de P1 a P4, y las biológicas de EK1 a EK3. A partir de estos criterios, se elaboraron las normas legales, que tras varias reformas aparecieron publicadas en el *Federal Register* norteamericano de 1976<sup>16</sup> y que han orientado la biología molecular, primero en Estados Unidos y luego en el resto del mundo, desde entonces.

A partir de los años setenta, la prudencia ha conseguido que los experimentos con ADN recombinante fueran llevándose

a cabo con mucha precaución. De hecho, en la época de los años setenta quedaron limitados a microorganismos incapaces de sobrevivir fuera del laboratorio. Después se pasó a los mamíferos no humanos. El año 1990 se aprobó el primer ensayo de transferencia del gen implicado en el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (*SCID disorder*), tras lo cual la FDA publicó el documento 'Puntos a considerar en la terapia celular somática humana y en terapia génica'<sup>17</sup>, actualizado en 1998<sup>18</sup>.

## 2.2. Ética y genética molecular

El descubrimiento de las primeras endonucleasas de restricción y de las ligasas dio el pistoletazo de salida a lo que dio en llamarse ingeniería genética o manipulación genética. Entonces, a comienzos de la década de los setenta, no se hablaba de terapia génica, entre otras cosas por el carácter puramente experimental de las técnicas, aún alejadas de los estándares de seguridad y eficacia que se exigen a los procedimientos clínicos en general, y más en concreto a las técnicas o productos que puedan ser calificados de terapéuticos<sup>19</sup>.

Los comienzos de la ingeniería genética en células somáticas dieron lugar a un debate ético que ahora se reproduce, con todas las diferencias del caso, respecto a las células germinales. Entonces se pusieron a punto dos distinciones que han orientado el debate sobre estos problemas durante las últimas décadas<sup>20</sup>. La primera distinción es entre dos tipos de manipulación genética, llamados, respectivamente, "positiva" y "negativa". La segunda distinción tiene que ver con el tipo de células manipuladas, que en un caso son las somáticas o diploides, con lo que la modi-

ficación génica afecta al individuo pero no a su descendencia, y en el otro a las células germinales o haploides, con lo que la modificación se transmitirá no solo al individuo sino también a su descendencia. A partir de aquí se definieron cuatro tipos de manipulación génica, que de menor a mayor gravedad ética, son: la manipulación negativa realizada en células somáticas, la positiva en células somáticas, la negativa en células germinales y la positiva en células germinales. Los convenios internacionales y las legislaciones nacionales optaron por no considerar prudente más que la manipulación genética negativa realizada en células somáticas, es decir, con la intención de curar enfermedades, por lo general errores congénitos del metabolismo. Los tipos de terapia génica que tienen por objeto mejorar o perfeccionar la condición humana, como por ejemplo el cambio de sexo<sup>21</sup> (algo que en cualquier caso resulta más fácil de hacer mediante la selección de sexo a través del diagnóstico prenatal o preimplantatorio) fueron fuertemente criticados desde la ética<sup>22</sup> y siguen prohibidos en la práctica generalidad de los países del mundo.

## 2.3. El caso de la terapia génica germinal

La situación actual supone un paso más en esta dirección iniciada hace ya décadas. Ahora empieza a ser posible la manipulación génica de las células germinales. Y como hay en lista de espera varios cientos de enfermedades que reclaman una terapéutica eficaz, es lógico que se plantee de nuevo el problema de la licitud o no de la terapia génica con fines terapéuticos, es decir, la que venía calificándose de negativa, pero ahora es realizada en células germinales.

El análisis ético de este tipo de situaciones obliga a distinguir, en primer término, dos tipos de procedimientos, los experimentales y los propiamente clínicos. Nada puede ser considerado clínico, ni por tanto terapéutico, si no ha probado antes tanto su seguridad como su eficacia. Los procedimientos que se hallan en fase de experimentación son aquellos que no han demostrado aún su temple clínico, pero que están en el camino de hacerlo. El calificativo propio que les corresponde es el de experimentales. Y todo lo que no cae ni en el campo de los productos clínicos, ni en el de los experimentales, debe denominarse simplemente empírico. Ni que decir tiene que ni la ciencia, ni la ética tienen mucho que decir sobre estos últimos<sup>23</sup>.

La llamada terapia génica en células germinales es claro que aún no ha probado ni su seguridad ni su eficacia. Esto hace que en el rigor de los términos no pueda hablarse de “terapia” a propósito de ella, puesto que no se trata de un producto clínico validado. Estamos ante un producto meramente experimental. Más que de terapia génica, debería hablarse, pues, de experimentación génica en células germinales con el objetivo de corregir errores o defectos genéticos y, en consecuencia, prevenir enfermedades.

Así planteado el problema, el asunto es cómo gestionar desde el punto de vista ético tal tipo de procedimientos experimentales. Y la primera respuesta es que a través de los criterios canónicos desde hace ya bastantes décadas en la ética de la investigación. La ética de la investigación tiene dos ramas fundamentales, la que se aplica a la investigación básica y la propia de la investigación clínica. La primera suele llevarse a cabo en especímenes animales, bien enteros, bien en partes de ellos,

cultivos celulares, modelos de ordenador, etc. Ni que decir tiene que los cultivos celulares y los productos biológicos de la etapa básica o preclínica incluyen también, en principio, los procedentes de la especie humana. La segunda tiene por sujetos a los seres humanos, sanos o enfermos. Es obvio que no puede pasarse a la fase clínica hasta que la investigación preclínica o básica previa haya ofrecido datos esperanzadores sobre su posible seguridad y eficacia en humanos. En cuanto a las normas éticas que deben tenerse en cuenta en la investigación clínica, puede ser útil consultar el capítulo primero de este libro.

Trabajando con embriones animales se han puesto a punto las técnicas descritas en la primera parte de este artículo, en especial el sistema CRISPR/Cas9, que ha revolucionado la edición de genes en células somáticas y está empezando a revolucionar también la edición en las germinales. Las expectativas puestas en esta técnica son tales, que el debate actual se centra en si debe autorizarse su utilización en embriones humanos, o no. En abril de 2015, la revista *Nature* dio la noticia de que el grupo chino de Junjiu Huang, de la Universidad Sun Yat-sen, en Guangzhou, había utilizado por vez primera el complejo CRISPR/Cas9 en embriones humanos no viables, en un intento por modificar el gen causante de la  $\beta$ -talasemia (ver el punto 1.4 de este artículo). A consecuencia de estos experimentos, un grupo de prestigiosos biólogos moleculares y bioeticistas, reunidos en Napa, California, pidió el 3 de abril de 2015 un nuevo *moratorium* en la manipulación génica de las células germinales, similar al que se acordó en Asilomar el año 1974<sup>24</sup>. Respondiendo a esta petición, las Academias Nacionales de Ciencias y de Medicina de los Estados Unidos preparan

en la actualidad la convocatoria de una gran conferencia, a celebrar en otoño de 2015, para evaluar las implicaciones de la técnica *CRISPR/Cas9*<sup>25</sup>. Por su parte, el Comité Internacional de Bioética (*International Bioethics Committee*) de la UNESCO, en su último informe sobre investigación genética y derechos humanos, aboga también por una moratoria en la utilización de las técnicas de terapia génica en células germinales<sup>26</sup>.

En los países occidentales, las normativas actuales son muy restrictivas. El Parlamento Europeo aprobó, el 16 de marzo de 1989, la "Resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética"<sup>27</sup>. En ella pedía que las conductas de manipulación genética en línea germinal fueran castigadas por vía penal. Así lo han hecho la mayoría de los países europeos. Tal es el caso de la Ley de protección de embriones aprobada en Alemania el 13 de diciembre de 1990, que prohíbe la manipulación genética de las células germinales humanas, así como la creación de clones y quimeras. El Código Penal español de 1995, en el apartado 1 del artículo 159, tipifica como delictivos los actos "que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo". Queda claro que la ingeniería genética positiva está prohibida, pero parece aceptar cualquier tipo de terapia génica, tanto en células somáticas como germinales. Por otra parte, la mayoría de los países europeos, entre ellos España, ha firmado el Protocolo adicional al Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos<sup>28</sup>.

Las regulaciones actuales tienden a ser restrictivas, habida cuenta de que los embriones humanos, incluso los no viables, merecen especial consideración y respeto. Como sucede en los embriones sobrantes de las técnicas de reproducción asistida que se utilizan con fines de investigación, es preciso asegurarse de que no han sido producidos con tal objetivo, y que caso de no utilizarse para fines de investigación serían desechados o destruidos. Cumplidos tales requisitos, no hay razones para prohibir el uso de embriones humanos inviables para la investigación en terapia génica.

Lo dicho es de aplicación en el caso de los estudios básicos o preclínicos. Solo cuando la seguridad y eficacia de las técnicas sea suficiente, podrá darse el salto a la investigación "clínica". Cuando la manipulación se lleve a cabo en la línea germinal, deberá contarse con la aprobación no solo de las personas directamente implicadas sino también de algún comité de amplia base social y del propio Estado, habida cuenta de la repercusión que ello habrá de tener en todas las generaciones de descendientes.

La terapia génica plantea sobre nuevas bases el tema clásico de la eugenesia. La genética clásica dio lugar a un tipo de eugenesia que se desarrolló ampliamente en las primeras décadas del siglo XX<sup>29,30</sup>, y que entró en descrédito por los excesos que se cometieron con ella, tanto en América<sup>31-34</sup> como en Europa<sup>35,36</sup>. La eugenesia actual tiene la característica de utilizar las técnicas propias de la biología molecular, y llevarse a cabo en células embrionarias<sup>37,38</sup>. Las posturas éticas respecto a ellas se encuentran polarmente enfrentadas, entre quienes consideran inmoral cualquier tipo de mani-

pulación embrionaria y aquellos otros que no ven razones para establecer ningún tipo de prohibición. Acabará imponiéndose la opinión más matizada de quienes no ven razones para la prohibición absoluta, pero sí exigen que los seres humanos, incluso en la fase embrionaria, sean tratados con la máxima consideración y respeto, exigiendo por ello que se extreme la prudencia, asegurando al máximo la seguridad y eficacia de los procedimientos<sup>39</sup>.

## 2.4. Conclusión

Los espléndidos y extraordinarios descubrimientos de los últimos años en relación a la terapia génica en células germinales abren un nuevo horizonte a la medicina, en orden a la prevención de las enfermedades genéticas en la especie humana. Esta es la parte positiva de la situación, que debe llenarnos de esperanza respecto a los posibles desarrollos futuros. Pero esa esperanza debe quedar atemperada en el momento presente, habida cuenta de que nos hallamos en fases muy tempranas de la investigación de estos complejos procesos, y que no se ve claro que en un futuro próximo vaya a ser posible asegurar la seguridad y eficacia de estos procedimientos, de modo que puedan pasar a convertirse en parte de nuestro arsenal preventivo y terapéutico. Más que de terapia génica en células germinales, en la actualidad solo nos es posible hablar de investigación génica en células germinales. Que no es poco.

## REFERENCIAS

1. Kaufmann KB, Buning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med.* 2013; 5: 1642-61.
2. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003; 302: 415-9.
3. Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome--long-term efficacy and genotoxicity. *Science translational medicine.* 2014; 6: 227ra33.
4. Lombardo A, Naldini L. Genome editing: a tool for research and therapy: targeted genome editing hits the clinic. *Nat Med.* 2014; 20: 1101-3.
5. Sternberg SH, Doudna JA. Expanding the Biologist's Toolkit with CRISPR-Cas9. *Mol Cell.* 2015; 58: 568-74.
6. Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014; 370: 901-10.
7. Suzuki K, Yu C, Qu J, Li M, Yao X, Yuan T, et al. Targeted gene correction minimally impacts whole-genome mutational load in human-disease-specific induced pluripotent stem cell clones. *Cell Stem Cell.* 2014; 15: 31-6.
8. Veres A, Gosis BS, Ding Q, Collins R, Ragavendran A, Brand H, et al. Low incidence of off-target mutations in individual CRISPR-Cas9 and TALEN targeted human stem cell clones detected by whole-genome sequencing. *Cell Stem Cell.* 2014; 15: 27-30.
9. Wu Y, Liang D, Wang Y, Bai M, Tang W, Bao S, et al. Correction of a genetic disease in mouse via use of CRISPR-Cas9. *Cell Stem Cell.* 2013; 13: 659-62.
10. Yang H, Wang H, Shivalila CS, Cheng AW, Shi L, Jaenisch R. One-step generation of mice carrying reporter and conditional alleles by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell.* 2013; 154: 1370-9.
11. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell.* 2015; 6: 363-72.

12. Wade N. Microbiology: hazardous profession faces new uncertainties. *Science*. 1973; 182: 566-7.
13. Fredrickson's, DS. The recombinant DNA controversy: a memoir. Washington DC: ASM Press; 2001.
14. Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin III RO, Singer MF. Summary statement of the asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proc Nat Acad Sci*. 1975; 72: 1981-4.
15. Fredricksons DS. A history of the recombinant DNA guidelines in the United States. En: Morgan J, Whelan WJ, eds. *Recombinant DNA and genetic experimentation*. New York: Pergamon Press; 1979. p. 151-6.
16. U.S. National Institutes of Health. Recombinant DNA research guidelines. *Fed Regist*. 1976; 41: 27902-43.
17. FDA. Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy. *Hum Gene Ther*. 1991; 2: 251-6.
18. FDA. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. Rockville, MD: FDA; 1998.
19. Bedate CA. Terapia génica. En: Romeo Casabona CM, ed. *Genética humana: Fundamentos para el estudio de los efectos sociales derivados de los avances en genética humana*. Bilbao: Universidad de Deusto/Fundación BBV/Diputación Foral de Bizkaia; 1995. p. 227-67.
20. Berg P, Singer MF. The recombinant DNA controversy: Twenty years later. *Proc Natl Acad Sci*. 1995; 92: 9011-3.
21. West DJ, et al. Sexing in human pre-embryo by DNA-DNA in situ hybridation. *Lancet*. 1987; 1: 1345-7.
22. Nolan K, Swenson S. New tools, new dilemmas: genetic frontiers. *Hastings Cent Rep*. 1988; 18: 40-6.
23. Gracia D. Investigación clínica. En: Gracia D. *Ética y vida*. Vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Santafé de Bogotá: El Buho; 1998. p. 77-110.
24. Baltimore D, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015; 348: 36-8.
25. Hurlbut JB. Limits of responsibility: genome editing, asilomar, and the politics of deliberation. *Hastings Cent Rep*. 2015; 45: 11-4.
26. UNESCO International Bioethics Committee. Report of the IBC on updating its reflection on the human genome and human rights. SHS/YES/IBC-22/15/2 REV.2 Paris, 2 October 2015.
27. Resolución del Parlamento Europeo, de 16 de marzo de 1989, sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética, Doc A 2-327/88. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 1989; C 96/165:17 de abril.
28. Instrumento de Ratificación del Protocolo Adicional al Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos, hecho en París el 12 de enero de 1998. BOE, 2001; 52(1 marzo): 7671-2.
29. Davenport CB. *Heredity in relation to eugenics*. New York: Holt; 1911.
30. Kevles DJ. *In the name of eugenics. Genetics and the use of human heredity*. New York: Knopf; 1985.
31. Cravens H. *The triumph of evolution: American scientists and the heredity environment controversy, 1900-1940*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1988.
32. Rafter NH. *White trash: The eugenic family studies, 1877-1919*. Boston: Northeastern University Press; 1988.
33. Smith JD, Nelson KR. *The sterilization of Carrie Buck*. Far Hills, N.J.: New Horizon Press; 1989.
34. Allen GE. *The eugenics record office at Cold Spring Harbor, 1910-1940: an essay in institutional history*. Osiris. 1986; 2: 225-64.
35. Müller-Hill B. *Murderous science: elimination by selection of jews, gypsies and others. Germany 1933-1945*. Oxford: Oxford University Press; 1988.

36. Proctor N. *Racial hygiene: Medicine under the nazis*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press; 1989.
37. Pollack R. Eugenics lurk in the shadow of CRISPR. *Science*. 2015; 348: 871.
38. Kevles DJ. *In the name of eugenics*. New York: Alfred A. Knopf; 1985.
39. Baltimore D, Berg P. Let's hit 'pause' before altering humankind. *The Wall Street Journal*. 2015 April 8.

11

## Aspectos económicos de la investigación en enfermedades raras

*Josep Torrent y Fernando Royo*

## CONTENIDO

Resumen .....	165
1. Antecedentes históricos .....	166
2. La designación huérfana como catalizador de la investigación.....	166
3. ¿Qué hemos logrado después de 15 años de políticas europeas y nacionales?.....	167
4. ¿Qué inversión requiere la I+D de un nuevo medicamento? .....	169
5. El factor “premio” como parte del “precio justo” .....	169
6. Valor <i>vs.</i> beneficio razonable <i>vs.</i> maximización del beneficio .....	170
7. Conclusión.....	172

## RESUMEN

La investigación y desarrollo de un medicamento huérfano no resulta *a priori* rentable en condiciones convencionales. Para paliar este problema, muchos países han promulgado legislación y normativas que ofrecen diversos incentivos para crear un marco en el que sea factible. Paralelamente, se han establecido procedimientos regulatorios para designar como huérfanos los fármacos que cumplieran los requisitos establecidos, así como planes o estrategias de intervención sanitaria en enfermedades raras. Todo ello ha generado grandes avances, tanto en el número de medicamentos huérfanos investigados y aprobados como en la percepción pública de las enfermedades raras. También ha cambiado sustancialmente el papel de los pacientes y sus familiares.

Sin embargo, la inmensa mayoría de enfermedades raras siguen careciendo de tratamientos específicos, y el elevado costo e impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos comercializados hasta la fecha genera preocupación.

Existe una gran controversia respecto a la inversión necesaria para desarrollar un nuevo medicamento pero, cualquiera que sea la cifra, lo innegable es que se requiere una inversión cuantiosa y prolongada. Aunque

la investigación y desarrollo de un medicamento huérfano pueda ser algo menos costosa que la de un medicamento para una enfermedad común, su mayor incertidumbre hace que los inversores exijan mayores tasas de retorno. Son muchos los agentes implicados, entre los que destacan los propios pacientes, cuya objetividad y equidistancia entre posiciones antagónicas a menudo sorprende. Tal vez porque son los primeros interesados en preservar el frágil equilibrio entre innovación, equidad y sostenibilidad. En el fondo, se trata de un conflicto de difícil solución: el de la “equidad societaria”, genérica, *vs.* la “equidad concreta”, respecto al individuo afectado por una patología muy poco frecuente. Individuo cuyos derechos a recibir un tratamiento eficaz y seguro son los mismos que los de aquellos que padecen enfermedades más frecuentes. Pero, en la práctica, esto supone una asignación muy asimétrica de recursos.

No existen fórmulas mágicas que resuelvan esta compleja ecuación, ni un único resultado. La propia excepcionalidad de las enfermedades raras justifica que las decisiones hayan de tomarse de forma individualizada. Pero, para minimizar la frustración, deberán adoptarse dentro de un marco de transparencia, serenidad y amplio consenso.

## 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el año 1983, la Ley del Medicamento Huérfano *Orphan Drug Act*<sup>1</sup> norteamericana, primera iniciativa legislativa que formalizó el término medicamentos huérfanos (MH), ya indicaba que el principal obstáculo para su investigación y desarrollo (I+D) por parte de compañías farmacéuticas eran los aspectos económicos, pues el reducido número de pacientes candidatos a ser tratados con un fármaco concreto dificultaría generar ventas suficientes para compensar la inversión destinada al proceso de desarrollo de dicho medicamento. Por ello, proponía una serie de medidas orientadas tanto a reducir dichos gastos como a proporcionar incentivos económicos con el fin de facilitar la viabilidad económica de los procedimientos de desarrollo de medicamentos destinados a enfermedades de baja prevalencia y, en consecuencia, estimular la investigación de tratamientos para este tipo de patologías.

Todas las normativas promulgadas posteriormente en otros países y ámbitos regulatorios concurren en idéntico enfoque. En particular, el Reglamento Europeo<sup>2</sup> aprobado en el año 2000 establece, como primera consideración, lo siguiente: “Algunas afecciones son tan poco frecuentes que el coste de desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar dichas afecciones no podría amortizarse con las ventas previstas del producto”.

En definitiva, todas las normativas coinciden en el diagnóstico y en intentar paliar el núcleo del problema: la investigación y desarrollo (I+D) de un MH no resulta *a priori* rentable en condiciones convencionales. Es por ello que dichas normativas contemplan

determinadas medidas o incentivos con el fin de crear un marco en el que el desarrollo de MH sea factible. Fundamentalmente, otorgando un periodo de exclusividad al primer medicamento que resulte aprobado para cada enfermedad rara (ER), o que aporte mejoras significativas respecto a los ya existentes, aparte de facilidades en los procedimientos regulatorios. Adicionalmente, algunos países ofrecen también incentivos fiscales y/o condiciones de reembolso más favorables, así como presupuestos específicos a un nivel más centralizado (regional o estatal) para garantizar un acceso más rápido y equitativo a los MH.

## 2. LA DESIGNACIÓN HUÉRFANA COMO CATALIZADOR DE LA INVESTIGACIÓN

Con el fin de establecer qué medicamentos tenían derecho a recibir la serie de incentivos anteriormente descritos, las diferentes normativas sobre MH crearon una figura regulatoria específica para este tipo de fármacos: la designación huérfana (*orphan designation*).

Así, el propio Reglamento Europeo sobre MH contemplaba la creación de un comité específico en el seno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Este Comité de Medicamentos Huérfanos (*Committee of Orphan Medicinal Products*, COMP) tiene la misión de otorgar la designación huérfana a aquellos fármacos que cumplen con una serie de requisitos establecidos por la propia regulación (Tabla 1).

Los promotores, mayoritariamente la industria farmacéutica, aunque también pueden solicitar la designación grupos de investigadores o centros públicos o priva-

**TABLA 1. Criterios para la Designación de Medicamento Huérfano en la Unión Europea<sup>2</sup>.**

- Destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes que afectan a no más de 5 de cada 10.000 personas en la Comunidad Europea cuando la solicitud se realiza (Criterio de prevalencia) o,
- Destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de condiciones amenazantes para la vida o crónicamente debilitantes y que sin incentivos es improbable que la comercialización del medicamento en la Comunidad Europea genere suficiente retorno para justificar la inversión necesaria (Criterio de insuficiente retorno de la inversión) y,
- Que no exista un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la Comunidad Europea (Criterio de método no satisfactorio) o,
- Que en caso de que exista un método, que el medicamento suponga un beneficio significativo a aquellos afectados por tal condición (Criterio de beneficio significativo).

dos de investigación, solicitan una designación de MH en base a un dossier científico que responde a los criterios requeridos, y el COMP evalúa estas solicitudes en el término de 90 días con la participación de expertos clínicos y representantes de pacientes. La designación positiva por parte del COMP y de la Comisión Europea da acceso a una serie de incentivos específicos (Tabla 2) destinados a facilitar e impulsar el desarrollo de estas terapias.

En la Unión Europea (UE), estas medidas reguladoras se han acompañado de otras medidas adicionales, que han facilitado la discusión y preparación de recomendaciones concretas para que los Estados Miembros diseñen e implementen planes o estrategias de intervención sanitaria, tales como diagnóstico genético, programas de cribado neonatal, registros y unidades de expertos o centros de referencia que trabajen en red en todo el territorio europeo<sup>3</sup>. Igualmente, la Comisión Europea, a través del programa Horizonte 2020, está financiando proyectos

preclínicos y de desarrollo clínico de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

### 3. ¿QUÉ HEMOS LOGRADO DESPUÉS DE 15 AÑOS DE POLÍTICAS EUROPEAS Y NACIONALES?

Gracias en buena medida a las normativas anteriormente citadas, se han logrado grandes avances en este período en relación a la investigación y desarrollo de medicamentos para enfermedades de baja prevalencia. En este sentido, en la UE se han revisado hasta noviembre de 2015 un total de 2.340 solicitudes de designación, de las cuales 1.599 (72%) han sido concedidas<sup>4</sup>. Un 20% de estas designaciones se refieren a terapias génicas y celulares. A efectos prácticos, estos datos ponen de manifiesto que más de un millar y medio de fármacos diferentes han sido reconocidos como potenciales tratamientos para enfermedades médicas raras. Los avances de la genómica y disciplinas asociadas han tenido un impacto directo en

**TABLA 2. Incentivos que aporta la obtención de la Designación de Medicamentos Huérfanos en la Unión Europea<sup>41</sup>.**

- Asesoramiento técnico (*Protocol Assistance*): acceso al asesoramiento científico por parte de la EMA.
- Procedimiento centralizado: reducción de las tasas para la obtención de la Autorización de Comercialización de medicamentos huérfanos designados por la EMA.
- Exclusividad de mercado: exclusividad de mercado durante 10 años que confiere protección contra fármacos “similares” autorizados en la UE para la misma indicación terapéutica. Excepciones: acuerdo con el promotor, falta de suministro, si el nuevo fármaco “similar” demuestra ser clínicamente superior. Se añaden dos años adicionales si la indicación terapéutica autorizada está destinada a la población pediátrica.
- Incentivos nacionales en los diferentes países de la UE, incluyendo estrategias de apoyo a la I+D y políticas de acceso a tales medicamentos por parte de los Sistemas Nacionales de Salud.
- Programas de investigación comunitarios en el marco de la agenda Horizonte 2020 de la Comisión Europea.

la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, de las que los trastornos oncológicos raros representan casi un 50% de todas las designaciones de huérfanos de la EMA, seguidas por las enfermedades metabólicas y las neuromusculares. Es importante resaltar la contribución de diversas empresas farmacéuticas y biotecnológicas españolas, y la de diversos grupos académicos o de investigadores que han obtenido 26 designaciones.

En este nuevo contexto, las ER han pasado de ser algo recóndito, de interés anecdótico (con publicaciones médicas cuyo título terminaba invariablemente en: “a propósito de un caso”), a ser un tema de interés socio-sanitario, con amplia presencia en los medios y en las políticas públicas<sup>5,6</sup>.

Los pacientes y sus familiares han pasado de ser meros sujetos pasivos o consumidores a ser protagonistas y líderes de numerosas iniciativas, con sólidas estructuras asociativas a nivel nacional como FEDER, o continental

como EURORDIS y, en un futuro próximo, posiblemente global<sup>7</sup>. De hecho, en los últimos años los sistemas de salud (SNS) y las agencias reguladoras de medicamentos de la UE han adoptado un modelo de gestión y de evaluación centrado en el paciente y en sus necesidades. Por otra parte, también se han potenciado las actividades educativas dirigidas a estos colectivos al objeto de facilitar su participación activa en los diferentes comités científicos de las agencias<sup>8</sup>. La EMA ha sido, sin duda, el adalid en implementar el empoderamiento de pacientes en sus diferentes actividades y ha marcado una hoja de ruta que siguen progresivamente el resto de agencias nacionales<sup>9</sup>. Igualmente, la FDA ha emitido unas recomendaciones para la participación efectiva de los pacientes en los ensayos clínicos<sup>10</sup>. En paralelo, y respecto a la I+D, también se han formado consorcios y redes que replican estos ámbitos geográficos<sup>11-13</sup>. Un beneficio adicional, difícilmente cuan-

tificable pero muy relevante, es el impacto que la I+D en ER tiene sobre la innovación, el conocimiento de otras enfermedades más frecuentes, y como vanguardia práctica de la denominada medicina personalizada, así como también de las terapias avanzadas.

Obviamente, la realidad, por brillante que sea, siempre presenta algunas sombras. Por ejemplo, pese al incremento en el número de MH aprobados y en investigación, la inmensa mayoría de ER siguen careciendo de tratamientos específicos (en este sentido, solo 111 medicamentos se han llegado a autorizar para las más de 7.000 ER existentes<sup>14</sup>). De hecho, el ritmo de descripción de nuevas ER supera ampliamente al de nuevos medicamentos. Llama igualmente la atención que muchos medicamentos se concentran en algunos tipos de enfermedades, llegando a existir 5 o más medicamentos autorizados para una misma ER, mientras que otras permanecen totalmente huérfanas. También persisten los retrasos y las diferencias geográficas en el diagnóstico y en el acceso a las terapias, así como una creciente preocupación<sup>15</sup> respecto a su impacto presupuestario<sup>16-18</sup> en la ya difícil sostenibilidad de los SNS.

#### 4. ¿QUÉ INVERSIÓN REQUIERE LA I+D DE UN NUEVO MEDICAMENTO?

Existe más controversia<sup>19</sup> que consenso a este respecto. La última cifra avanzada<sup>20</sup> por el Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Fármacos (*Tufts Center for the Study of Drug Development*) resulta escalofriante: 2.558 millones de dólares americanos. Aunque inmediatamente rebatida<sup>21,22</sup>, sus estimaciones y metodología<sup>23</sup> son un referente

consolidado que revisa estos indicadores de forma periódica. La información respecto a los MH es incluso más escasa<sup>15</sup>. La tesis más sostenida por la industria farmacéutica<sup>24</sup> es que la inversión en I+D necesaria para un MH es similar a la de los medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades más prevalentes o comunes. Sin embargo, un informe reciente<sup>25</sup> sugiere que, debido al menor número de pacientes requeridos, los ensayos confirmatorios de eficacia de fase 3 de los MH tendrían un coste notablemente inferior. Cualquiera que sea la cifra, lo innegable es que se requiere una cuantiosa inversión y no menos de 10 años hasta, en el caso de tener éxito, llegar a recuperar la inversión realizada<sup>26</sup>.

#### 5. EL FACTOR “PREMIO” COMO PARTE DEL “PRECIO JUSTO”

Es importante resaltar el papel de la incertidumbre como clave de la diferencia entre el análisis previo y posterior a la I+D de cualquier medicamento, huérfano o no. El retorno económico previsible no solo ha de compensar la inversión, sino también el muy elevado riesgo de fracaso.

La probabilidad de éxito es siempre escasa, pero muy variable, y dependiente de múltiples factores: obviamente, no es lo mismo desarrollar un medicamento completamente nuevo (lo que se denomina en el argot farmacológico un “cabeza de serie”) que otro que tan solo consista en una leve modificación (química o, incluso, galénica) de algo cuya eficacia y seguridad ya hayan sido demostradas. Del mismo modo, tampoco lo es abordar el tratamiento de una enfermedad poco conocida en cuanto a su etiopatogenia, curso clínico, pronóstico, etc.

—algo frecuente en ER— que el de otra en la que todos estos aspectos hayan sido razonablemente estudiados y establecidos.

Prácticamente todas las formas de inversión, desde la deuda pública a los juegos de azar, pasando por la bolsa, ofrecen un retorno proporcional al riesgo, asumido como medida de incertidumbre. En consecuencia, para financiar un proyecto con escasas probabilidades de éxito, los inversores exigirán un retorno más elevado. La tasa observada de aprobación de un medicamento oscila, una vez alcanzadas las fases clínicas, entre el 11% y el 24%<sup>4</sup>, y baja hasta el 4,1%<sup>27</sup> si se considera también la fase pre-clínica. Pero, para esta probabilidad, el retorno “matemáticamente justo” sería (1/0,041) ;24,4 veces la inversión realizada!

Adicionalmente, existe un importante nivel de incertidumbre en relación a la prevalencia real de las ER (infra o sobreestimada) a si los medicamentos acabarán estando indicados para la población total de pacientes afectados o si, por el contrario, quedarán restringidos a subgrupos concretos. Huelga decir que un desarrollo que puede parecer rentable para tratar a 10.000 pacientes probablemente no lo sea para tratar a 1.000 (o requiera un precio por paciente exorbitante), y sea totalmente inviable para 100. Es la reducción de esta incertidumbre la que a veces hace más atractivo desarrollar un medicamento que, aunque menos novedoso y necesario, se dirija a una población objetivo mejor definida.

Por otra parte, aunque parece generalmente aceptado que el riesgo asumido por aquellas empresas dedicadas a desarrollar medicamentos debe ser compensado, también se ha generado controversia en relación

a cuál es el “premio” razonable para que el precio de un medicamento sea justo. En este sentido, el mayor número de diagnósticos asociados a la aparición de una nueva intervención terapéutica, el uso de medicamentos en condiciones fuera de indicación (*off-label*) y la falta de transparencia en conocer la inversión real realizada para desarrollar cada medicamento, generan incertezas tanto para las administraciones públicas y profesionales como, en los últimos años, a las asociaciones de pacientes sobre la adecuación de los precios propuestos para este tipo de medicamentos.

## 6. VALOR VS. BENEFICIO RAZONABLE VS. MAXIMIZACIÓN DEL BENEFICIO

En los países que forman la UE, después de obtener la autorización de comercialización por la EMA, y correspondientemente por la Comisión Europea, que es quien asume la responsabilidad jurídica de estas autorizaciones, los MH y convencionales deben evaluarse por parte de las autoridades competentes de los Estados Miembros al objeto de fijación de precio y establecer las condiciones de utilización a cargo del SNS. Esta última fase es una competencia exclusiva de cada país y es clave para asegurar un acceso equitativo a estas nuevas terapias al conjunto de afectados de una enfermedad minoritaria. A este respecto existe una gran variedad de aproximaciones por parte de las autoridades sanitarias respecto a la asignación de precio y reembolso. Incluso en los países donde son los poderes públicos los que establecen el precio máximo de venta de los medicamentos, la tendencia<sup>28</sup> es a calcularlo en base al valor que aportan,

tanto de forma absoluta como respecto a los tratamientos autorizados ya existentes. Este enfoque ha generado toda una rama de la economía, la evaluación de las tecnologías sanitarias (*Health Technology Assessment*). Sin embargo, la aplicación de esta metodología en ER ha sido, y es, muy debatida y cuestionada<sup>29-31</sup>. Se han propuesto diversas e interesantes alternativas<sup>32,33</sup>, pero ninguna ha sido aún plenamente adoptada. En este sentido, algunos trabajos apuntan a que metodologías como el análisis multicriterio (*Multicriteria Decision Analysis*) que contemplan y explicitan aspectos tanto farmacológicos como sociales o éticos para definir el valor de un medicamento, podrían ser útiles<sup>34</sup>. Incluso se ha llegado a sugerir que, en estos casos, podría resultar más apropiado el antiguo método del costo más un “beneficio razonable”<sup>35</sup>. Sin embargo, todos estos enfoques parten de un mismo lado: el de los compradores (bajo la forma de autoridades sanitarias, entidades aseguradoras o, en sentido amplio, erario público/contribuyentes) y suelen basarse en criterios de sostenibilidad presupuestaria o de maximizar el bien común. Pero, ¿cuál es la perspectiva desde el otro lado?

Cualquier compañía que afronte un proyecto de cierta magnitud —y la I+D de un nuevo medicamento claramente lo es— requiere financiación, ya sea externa o interna, si ya obtiene beneficios suficientes, reinvirtiéndolos en vez de distribuirlos entre sus accionistas. En este último caso, la rentabilidad va ligada, fundamentalmente, a una cotización creciente en el mercado de valores, a su vez influenciada por la opinión de los analistas y mercados financieros. Y, ¿cuál es el objetivo casi unánime —y, por tanto, la

obligación profesional de los gestores de las empresas—? Maximizar el beneficio dentro del nivel de riesgo asumido.

En consecuencia, la discrecionalidad de los altos directivos de esa compañía estará severamente condicionada por las expectativas del mercado. Y si optan por no alcanzarlas, aunque sea por intentar que el nuevo medicamento llegue al máximo número de pacientes, es muy probable que sean sustituidos por otros directivos menos altruistas.

También está muy generalizada la percepción, a menudo alentada por noticias y opiniones sensacionalistas, de que los precios y beneficios derivados de los MH son excesivos, incluso abusivos. Sin embargo, un reciente y desapasionado análisis<sup>36</sup> demuestra que las compañías más orientadas a ellos tienen un resultado peor, en términos financieros, que el resto de la industria biofarmacéutica.

No obstante, los precios habitualmente mucho más altos de los MH y el impacto creciente que se ha observado en los últimos años en los presupuestos nacionales han levantado voces críticas en relación a la sostenibilidad a largo plazo de estas terapias por parte de los SNS.

Todos estos hechos deberían hacer reflexionar acerca de la falta de perspectiva a medio y largo plazo de los diferentes agentes implicados que permita la incorporación de la innovación terapéutica, garantizando la sostenibilidad global del sistema. Curiosamente, a menudo son las asociaciones de pacientes con ER quienes defienden una postura más neutral, equidistante y sensible a las prioridades de uno y otro lado. Saben muy bien que, si el frágil equilibrio se rompe, serían los más directa y personalmente perju-

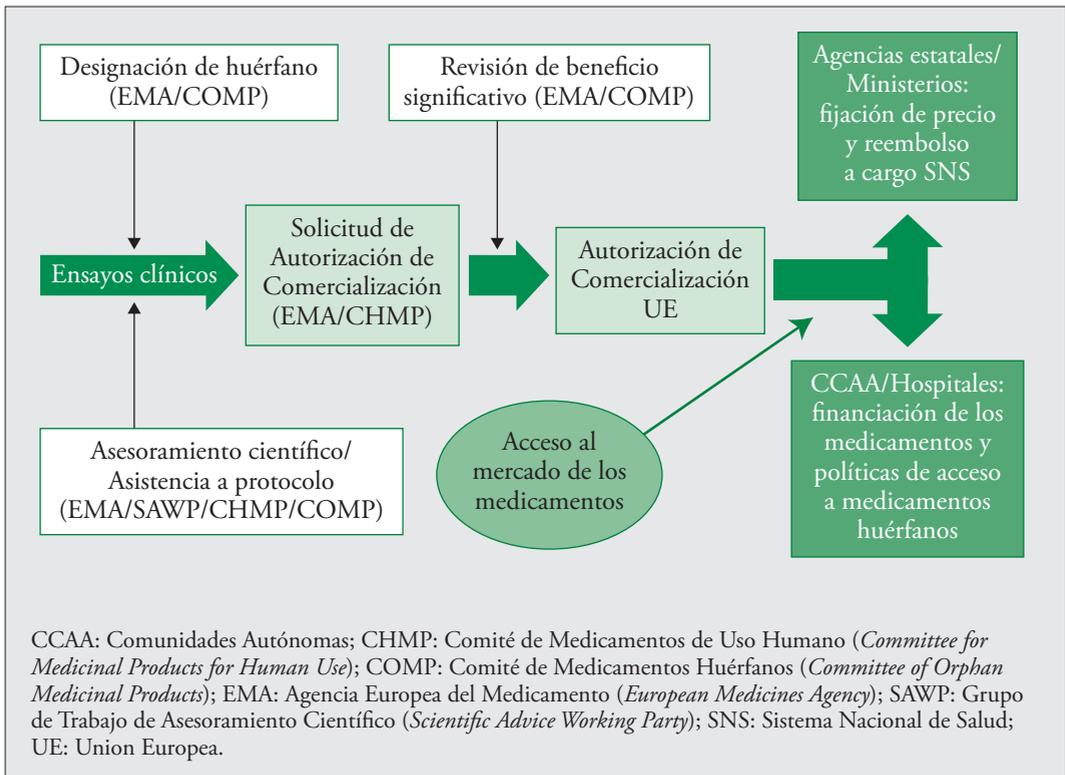


Figura 1. Procedimiento regulatorio y de acceso al mercado de los medicamentos huérfanos.

dicados. De hecho, la federación europea de pacientes con ER (EURORDIS) ya ha alertado de estos riesgos y ha puesto en cuestión si los precios de estos medicamentos obedecen a los resultados en salud obtenidos o a los costes ligados a su desarrollo, o si dependen exclusivamente de los objetivos marcados por los inversores<sup>37</sup>. En nuestro país, la fijación del precio y de las condiciones de reembolso de los MH por parte del Ministerio de Sanidad van seguidas de una evaluación por parte de las Comunidades Autónomas, que son las responsables de la gestión, control y financiación de estas intervenciones. Además, las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales revisan y emiten sus propias

evaluaciones y recomendaciones de uso que plantean, en muchos casos, discrepancias en cuanto a las condiciones de uso y pueden generar una falta de equidad social en cuanto al acceso a estas terapias en los diferentes territorios del Estado (Fig. 1).

## 7. CONCLUSIÓN

Como bien saben los gestores sanitarios, es posible cuantificar la inversión y el gasto necesario para salvar o, más estrictamente, prolongar la vida a determinados pacientes y, por tanto, extrapolar el costo adicional, ya que no el valor, de cada una de esas vidas.

Sin embargo, una sociedad avanzada no puede regirse por criterios exclusivamente

economicistas. También ha de considerar criterios éticos tales como la solidaridad y la equidad, en los que se basa el propio Reglamento Europeo de medicamentos huérfanos. Pero es cierto que, incluso a nivel abstracto, determinadas situaciones excepcionales (y las ER, por su propia definición, lo son) tensionan hasta los paradigmas más consolidados.

La Constitución Española, como la de casi todos los países desarrollados, reconoce y garantiza la equidad en el acceso a los servicios de salud de todos los ciudadanos. Ahora bien, aunque también plantea la necesidad de suficiencia económica, la experiencia cotidiana pone de manifiesto, de forma especialmente aguda durante los últimos años, lo limitado de estos loables deseos.

Nos encontramos, por tanto, frente a un conflicto de difícil solución: el de la equidad societaria, genérica, *vs.* la equidad concreta, respecto al individuo, por excepcional que sea su situación. Nadie objetaría que el gasto sanitario destinado a una persona con una enfermedad grave sea, por ejemplo, 10, incluso 100 veces superior a la media. ¿Seguiríamos opinando igual si el múltiplo fuera 1.000 o 10.000?

Por tanto, ¿es necesario establecer límites?, ¿serían éticos? y, sobre todo, ¿en base a qué criterios, y con qué ámbito de aplicación? Este debate acontece en todos los países comunitarios y debería efectuarse con una visión supranacional y transparente con participación de expertos multidisciplinares y representantes de pacientes. No obstante, también se ha cuestionado cómo y hasta qué punto debe considerarse el valor de la rareza en estas decisiones<sup>38</sup>.

Evidentemente, sería pretencioso incluso intentar dar respuesta a todas estas pregun-

tas, ante las que solo caben opiniones y argumentos. Pero creemos que es necesario plantearlas y abordarlas de forma serena, transparente, y buscar amplios consensos al respecto. Porque si no, los más anhelados avances biomédicos pueden acabar generando nuevas y mayores inequidades. Y hay pocas cosas más frustrantes para un paciente (y/o sus familiares) que percibir que algo se le deniega en base a una decisión arbitraria que no se basa en criterios objetivos ni en políticas transparentes y que no propician un marco estable de diálogo y cooperación para contribuir a la sostenibilidad del SNS, que es un bien común de todos los ciudadanos.

## REFERENCIAS

1. An Act To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to facilitate the development of drugs for rare diseases and conditions, and for other purposes, Disponible en: [www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf](http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
2. Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=ES> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
3. EUCERD. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. Disponible en: [www.eucerd.eu](http://www.eucerd.eu) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
4. EMA Rare disease (orphan) designations. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
5. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Disponible en:

- CalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
6. Rare Diseases Joint Action (EU). Disponible en: [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_food-safety/dyna/enews/enews.cfm?al\\_id=1619](http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1619) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  7. Nace Rare Diseases International, La Voz Mundial de los Pacientes de Enfermedades Raras. Disponible en: [www.eurordis.org/es/news/nace-rare-diseases-international-la-voz-mundial-de-los-pacientes-de-enfermedades-raras](http://www.eurordis.org/es/news/nace-rare-diseases-international-la-voz-mundial-de-los-pacientes-de-enfermedades-raras) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  8. ExPRESS 2016 Expert Patient and Researcher EURORDIS Summer School. Disponible en: [www.eurordis.org/es/content/eurordis-summer-school-patient-advocates](http://www.eurordis.org/es/content/eurordis-summer-school-patient-advocates). [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  9. EMA Patients' and Consumers' Working Party. Disponible en: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_000017.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000017.jsp) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  10. Clinical Trials Transformation Initiative- Best Practices for Effective Engagement with Patient Groups around Clinical Trials. Disponible en: [www.ctti-clinicaltrials.org/what-we-do/investigational-plan/patient-groups](http://www.ctti-clinicaltrials.org/what-we-do/investigational-plan/patient-groups) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  11. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. Disponible en: [www.ciberer.es](http://www.ciberer.es) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  12. ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. Disponible en: [www.erare.eu](http://www.erare.eu) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  13. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Disponible en: [www.irdirc.org](http://www.irdirc.org) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  14. Community Register of orphan medicinal products for human use. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  15. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012; 12: 23-9.
  16. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 62. Disponible en: [www.ojrd.com/content/6/1/62](http://www.ojrd.com/content/6/1/62) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  17. Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 154. Disponible en: [www.ojrd.com/content/9/1/154](http://www.ojrd.com/content/9/1/154) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  18. Divino V. The Budget Impact of Orphan Drugs in the US: A 2007-2013 MIDAS Sales Data Analysis. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper68994.html> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  19. Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy.* 2011; 100: 4-17.
  20. Tufts Center for the study of drug development. Cost of Developing a New Drug, November 18, 2014. Disponible en: [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts\\_CSDD\\_briefing\\_on\\_RD\\_cost\\_study\\_-\\_Nov\\_18,\\_2014.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014.pdf) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  21. Avorn J. The \$2.6 Billion Pill — Methodologic and Policy Considerations. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1877-9.
  22. MSF. R&D Cost Estimates: MSF Response to Tufts CSDD Study on Cost to Develop a New Drug. 2014. Disponible en: [www.doctorswithoutborders.org/article/rd-cost-estimates-msf-response-tufts-csdd-study-cost-develop-new-drug](http://www.doctorswithoutborders.org/article/rd-cost-estimates-msf-response-tufts-csdd-study-cost-develop-new-drug) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  23. BACKGROUND. How the Tufts Center for the Study of Drug Development Pegged the Cost of a New Drug at \$2.6 Billion. Disponible en: <http://csdd.tufts.edu/files/>

- uploads/cost\_study\_backgrounder.pdf [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
24. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 921-9 .
  25. EvaluatePharma® ORPHAN DRUG REPORT 2015. Disponible en: [www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx](http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  26. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, J The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Health Econ.* 2003; 22: 151-85
  27. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 203-14.
  28. Picavet E, Morel T, Cassiman D, Simoens S. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 62. Disponible en: [www.ojrd.com/content/9/1/62](http://www.ojrd.com/content/9/1/62) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  29. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007; 23: 36-42.
  30. Simoens S. Health technologies for rare diseases: does conventional HTA still apply? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14: 315-7.
  31. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Q J Med.* 2005; 98: 829-36.
  32. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 74. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/7/1/74> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  33. Goldman D, Lakdawalla D, Philipson TJ, Yin W. Valuing health technologies at NICE: recommendations for improved incorporation of treatment value in HTA. *Health Econ.* 2010; 19: 1109-16.
  34. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Health.* 2013; 16: 1163-9.
  35. Fellows GK, Hollis A. Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 180. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/8/1/180> [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  36. Morel T, Popa C, Simoens S. Market watch: Are orphan drug companies the pick of the pharmaceutical industry? *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13: 10.
  37. Le Cam Y. Conference European Parliament on 26 May 2015. "15 years after the Orphan Medicines Regulation, are rare disease patients getting the innovation and treatments they need?". Disponible en: [www.efpia.eu/uploads/FINAL\\_report\\_OMP\\_event\\_26\\_May\\_2015.pdf](http://www.efpia.eu/uploads/FINAL_report_OMP_event_26_May_2015.pdf) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].
  38. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ.* 2005; 331: 1016-9.
  39. EMA. Orphan medicinal product designation. 2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf) [Consultado el 27 de noviembre de 2015].





## Índice de abreviaturas



- **a-CGH:** Micromatrices de hibridación genómica comparativa (*array Comparative Genomic Hybridization*).
- **ACMG:** Colegio Americano de Genética Médica (*American College of Medical Genetics*).
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **ARN:** Ácido ribonucleico.
- **BURQOL-RD:** Costes socioeconómicos y Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con Enfermedades Raras (*Burden and Quality Of Life - Rare Diseases*).
- **CEI:** Comité(s) de Ética de la Investigación.
- **CHMP:** Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (*Committee of Human Medicines Products*).
- **CI:** Consentimiento informado
- **CIBER:** Centro(s) de Investigación Biomédica en Red.
- **CIBERER:** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
- **CIBERER BIOBANK:** Biobanco del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.
- **CIOMS:** Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences*).
- **COMP:** Comité de Medicamentos Huérfanos (*Committee of Orphan Medicinal Products*).
- **CRISPR:** Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente espaciadas (*Clustered Regulatory Interspaced, Short Palindromic Repeats*).
- **CRISPR/Cas9:** Sistema asociado a CRISPR (*CRISPR associated system*).
- **CSIC:** Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- **DGP:** Diagnóstico genético preimplantacional.
- **EC:** Ensayo(s) clínico(s).
- **EEUU:** Estados Unidos.
- **EMA:** Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*).
- **ER:** Enfermedad(es) rara(s).
- **ERA-NET:** Red Europea para el Área de Investigación (*European Research Area Network*).
- **ES:** Células madre embrionarias (*Embryonic Stem cell*).
- **EUROPLAN:** Proyecto Europeo para el Desarrollo de Planes Nacionales para las Enfermedades Raras (*European Project for Rare Diseases National Plans*).
- **FDA:** Agencia de medicamentos y alimentos de los EEUU (*Food and Drug Administration*).
- **FEDER:** Federación Española de Enfermedades Raras.
- **GWAS:** Estudio de asociación genética (*Genome-wide Association Study*).
- **HIP:** Hoja de información para el participante (del estudio o ensayo).
- **HN:** Historia natural de la enfermedad.
- **HR:** Recombinación homóloga (*Homologous Recombination*).

- **I+D**: Investigación y Desarrollo.
- **I+D+I**: Investigación, Desarrollo e Innovación.
- **IIER**: Instituto de Investigación en Enfermedades Raras.
- **IIS**: Instituto de Investigación Sanitaria.
- **IRDiRC**: Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (*International Rare Diseases Research Consortium*).
- **ISCIII**: Instituto de Salud Carlos III.
- **LIB**: Ley de Investigación Biomédica.
- **LOPD**: Ley Orgánica de Protección de Datos.
- **MH**: Medicamento(s) huérfano(s).
- **NHEJ**: Unión de extremos no homólogos (*Non Homologous End Joining*).
- **RD**: Real Decreto.
- **RETICS**: Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud.
- **SNS**: Sistema Nacional de Salud.
- **UE**: Unión Europea.
- **WES**: Secuenciación completa de exoma (*Whole Exome Sequencing*).
- **WGS**: Secuenciación completa de genoma (*Whole Genome Sequencing*).



# Índice de materias



**A**

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA) 90, 93, 94, 97-100, 106-111, 115, 126, 166, 168, 170, 172
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 95, 99
- Agencias de regulación 105, 107, 108, 110, 112, 114, 115
- Anonimato 25, 34, 35, 50, 51
- Asesoramiento genético 45, 59, 60, 69
- Asesoría científica 89, 96, 98, 106, 110
  - Asesoría científica paralela 89, 96, 98
- Asilomar 158
- Asociación 51, 62, 70, 76, 110, 121, 124, 125
  - Asociación de padres 124
  - Asociaciones de pacientes 46, 52, 84, 111, 115, 122, 124, 170, 171
- Autonomía 26, 33, 35, 44, 47, 50, 52, 66, 67, 132, 137, 142
- Autoría 78, 83
- Autorización de ensayos clínicos en ER 96
  - Autorización condicionada 91, 97, 98, 100, 107
  - Autorización en circunstancias excepcionales 97

**B**

- Beecher, Henry 14
- Big data* 17, 54, 66
- Biobanco 31-33, 41-54, 139
  - Gobernanza 46, 53
  - Transparencia 53
  - Trazabilidad 41, 53
- Biomarcadores 80, 105, 109, 110, 113, 114
- BURQOL-RD 27

**C**

- Calidad de los datos 82
- Calidad de vida 26, 27, 54, 77, 78, 85, 105, 109, 110, 113, 115

- Carácter intervenible de los resultados 68
- Centro de Investigación Biomédica en Red de ER (CIBERER) 27, 33, 44, 81, 85
- Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras 27
- Cesión a terceros 43, 49, 52
- CHMP 90, 94, 97, 98, 172
- ClinicalTrials.gov 109
- Código Penal español 159
- Códigos de Buenas Prácticas Científicas 77
- Colecciones de muestras 32, 43, 46, 130
- Comité de Ética de la Investigación (CEI) 16, 25, 28, 30, 33, 43, 49, 59, 66, 77, 83, 94, 130, 143
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) 90
- Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) 93, 166, 167, 172
- Comprensión 34, 51, 129, 130, 132, 133, 138, 139, 141
- Confidencialidad 11, 16, 30-33, 35, 41, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 53, 62, 68, 135, 139, 143
- Conflictos de intereses 77, 135
- Consejo genético 31, 53, 60, 62, 63, 143
- Consentimiento informado (CI) 11, 15, 16, 25, 28, 30, 31, 33, 44, 47, 48, 59, 64, 66, 77, 83, 121, 127, 129-132, 134, 136-140, 143, 144
  - Consentimiento amplio 54, 69
  - Consentimiento del menor 136, 137
  - Consentimiento verbal 134
  - Consentimiento voluntario 130
  - Equívoco terapéutico (*therapeutic misconception*) 16, 133, 141
  - Exención de consentimiento 135
  - Relación beneficio/riesgo 136
  - Riesgo mínimo de daño 134, 136
- Corrección metodológica del proyecto 11, 15

CRISPR/Cas9 154, 155, 158  
 CSIC 76, 81

## D

Dato anónimo o irreversiblemente disociado 51  
 Dato codificado o reversiblemente disociado 51  
 Datos de carácter personal 29, 30, 44, 135  
 Datos de salud 50  
 Datos genómicos 31, 44, 52, 66  
 Deber de confidencialidad y secreto profesional 32  
 Deber de secreto 30, 32  
 Deberes de los investigadores 31-33, 134  
 Declaración de Helsinki 83, 14, 131  
 Derechos de los participantes 31-33, 41, 132, 134  
 Desarrollo de medicamentos 41, 90, 94, 103, 105, 106, 111, 115, 166, 167  
 Desarrollo iterativo 98  
 Desarrollo sostenible 19, 20

## E

Edición génica 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156  
 Eficacia 13-15, 25, 31, 35, 98, 105-115, 126, 140, 141, 143, 149, 152-160, 169  
 Emanuel, Ezekiel 15  
 Embriones humanos inviables 159  
 Enfermedades ultra raras 93, 94, 97  
 Ensayos clínicos 25, 27, 28, 67, 81, 89, 94, 96-99, 101, 105, 106, 108-112, 114, 119, 121-123, 132, 133, 140, 143, 149, 150, 155  
 Aleatorización adaptativa 113  
 Diseños adaptativos 112-114  
 Diseño factorial 112, 113  
 Efecto de arrastre 113

Ensayos confirmatorios de eficacia 109, 110, 169  
 Ensayos cruzados 105, 112-114  
 Ensayos secuenciales 113  
 Factores de confusión 114  
 'N de 1' 112-114  
 Variables compuestas 113  
 Variables subrogadas 98, 105, 109, 110, 113  
 Epidemiología 42, 114, 115  
 ERA-NET 27  
 E-RARE 27  
 Esquemas de desarrollo adaptativo 89, 96, 98, 99  
 Estudios de asociación genética (GWAS) 62  
 Estudios observacionales 111, 114  
 Estudios post-autorización, 114  
 Historia natural de la enfermedad, 114  
 Diseños adaptativos, 114  
 Ensayos cruzados, 114  
 N de 1, 114  
 Estudios observacionales, 114  
 Registros, 114  
 Estudios retrospectivos 17  
 Ética de la investigación 15, 16, 41, 49, 130, 158  
 Ética del ensayo clínico 12, 14  
 Eugenesia 159  
*European Project for Rare Diseases National Plan Development (EUROPLAN)* 27  
 Excepcionalismo genético 31  
 Exclusividad comercial 90-93, 106, 166, 168  
 Exoma 61  
 Expectativas 84, 91, 122, 132, 133, 138, 141, 143, 158, 171

## F

Familia 18, 32, 34, 35, 69, 122, 124-126, 138, 150

- Farmacogenética 68  
FDA (*Food and Drug Administration*)  
106-111, 115, 157, 168  
Financiación 18, 27, 77, 81, 99, 121,  
171, 172  
Formación en investigación 84
- G**  
Genes 28, 34, 54, 60, 62, 65, 67, 80, 81,  
138, 139, 150, 155, 158, 159
- H**  
Hallazgos inesperados o secundarios 59,  
61, 64  
  
Hipótesis nula 13, 14  
Historia natural de la enfermedad (HN)  
25, 28, 114, 124, 126
- I**  
I+D de medicamentos huérfanos 92  
I+D+I 76, 77  
Identificación de las muestras 45, 63  
Igualdad de oportunidades 19  
Impacto presupuestario 165, 169  
Implicaciones éticas y legales 51  
Incentivos de la investigación 93  
    Incentivos económicos 106, 166  
    Incentivos fiscales 166  
    Incentivos regulatorios 106  
Incertidumbre 52, 64, 68, 99, 138, 139,  
165, 169, 170  
Indeterminación clínica 11, 13, 14, 16  
Industria farmacéutica 121, 124, 166  
Información a los participantes 62  
Información genética 31, 42, 52, 67, 69  
    Información genética individual 64,  
67, 68, 139  
Informe Belmont 15  
Informe Brundtland 19  
  
Ingeniería genética 79, 157, 159  
Instituciones religiosas 18  
*Institutional Review Boards* 16  
Instituto de Investigación de  
    Enfermedades Raras (IIER) 27, 44  
Integridad 33, 77, 78, 81  
*International Rare Diseases Research  
Consortium* (IRDIRC) 27, 29, 40, 44,  
60  
Inversión 18, 111, 165-167, 169, 170, 172  
Investigación básica 18, 27, 73, 75, 76,  
80-83, 85, 158  
Investigación clínica 12-18, 89, 94, 103,  
112, 126, 130, 140, 141, 158  
Investigación colaborativa 75, 83, 85  
Investigación en red 25, 28, 32  
Investigación genética 25, 31, 32, 34, 41,  
57, 59-70, 129, 131, 138, 139, 141,  
143, 159  
Investigación traslacional 76, 77  
Investigador 15, 29-34, 43, 47-50, 52,  
54, 68, 75, 84, 85, 121-124, 130-144
- L**  
Ley de Investigación Biomédica (LIB) 31,  
42, 49-51, 63, 83, 132, 136
- M**  
Mala práctica científica 78  
Manipulación génica 151, 157, 158  
    Manipulación en células germinales 157  
    Manipulación en células somáticas 157  
Material biológico humano 42, 46, 53  
Máximo sistema de libertades iguales para  
    todos 18  
Medicamento huérfano 90, 107, 166  
    Acceso precoz a medicamentos  
    huérfanos 89, 96, 99  
    Acceso real al medicamentos huérfanos  
    93

Autorización adaptativa 111  
 Beneficio significativo 93, 100, 167  
 Designación de medicamentos huérfanos 90-92, 94, 107, 115, 166, 167  
 Esquemas nacionales de acceso 89, 99  
 Evaluación acelerada 89, 96, 98, 100  
 I+D de medicamentos huérfanos 92  
 Medicamentos designados como medicamentos huérfanos 111  
 Propuesta de medicamentos prioritarios 100  
 Registros de medicamentos huérfanos 100  
 Reglamento Europeo de medicamentos huérfanos 166, 173  
 Regulación de medicamentos huérfanos 89, 90  
 Uso compasivo 99  
 Menores de edad 15, 29, 30, 33, 47, 48, 50, 109, 111, 114, 119, 122, 136-138, 141  
 Micromecenazgo (*Crowdfunding*) 18  
 Muestras de calidad 52  
 Mutaciones 34, 65, 66, 67, 81, 149, 153, 154, 155  
 Mutaciones *de novo* 66

## N

*National Commission* 15  
 Nueva regulación europea de ensayos clínicos 94  
 Nuevos medicamentos 94, 96, 105, 107, 108, 111, 115, 169

## O

Optimización de los costes 25, 28, 30  
 Organización Mundial de la Salud (OMS) 97, 131  
 Orphanet 28, 33, 42, 60, 81, 107, 124

## P

Patentes 83  
 Pertinencia de la investigación 11, 15  
 Planes de desarrollo clínico 109  
 Práctica clínica 17, 25, 31, 34, 60, 67, 76, 83, 85, 93, 98, 99, 131, 132  
 PRIME 89, 96, 100  
*Primum non nocere* 12, 130  
 Principio de beneficencia/no maleficencia 35, 44, 47, 59, 67, 129, 131, 132, 134  
 Principio de justicia 47, 134, 135  
 Principio de la diferencia 19  
 Principio de Mateo 19  
 Principio de respeto por las personas (o de autonomía) 47, 59, 66, 129-134  
 Principio maximax 19  
 Principio maximin 19  
 Privacidad 32, 41, 47, 50-52, 63, 140, 143  
 Problema financiero 18  
 Procedimientos clínicos 13, 158  
 Procedimientos empíricos 13  
 Procedimientos experimentales 13, 129, 158  
 Proceso de información 134, 135, 137  
 Propiedad intelectual 78, 83  
 Protección de datos 83  
 Proyecto de investigación 31, 32, 35, 48, 52, 69, 129-132, 135  
 Pruebas genéticas 31, 32, 33, 60, 132  
 Publicación de resultados 82

## R

Rawls, John 18  
 Recombinación homóloga (HR) 152-154  
 Redes temáticas de investigación cooperativa 27, 33  
 Reembolso 89, 91, 93, 97, 98, 166, 170, 172  
 Registros 42, 44, 50, 54, 108, 114, 130, 167

- Registros de enfermedades raras 100
  - Registros de pacientes 25, 28-30, 124, 140
  - Relación beneficio/riesgo 11, 15, 97, 107, 110, 131, 136
  - Relevancia clínica 61
  - Rentabilidad 171
  - Reparación génica 150
  - Resultados agregados 64
  - Resultados individuales 45, 64
  - Resultados primarios 64, 66, 68
  - Revisión ética 25, 33, 34
  - Revisión externa 41, 131, 132
- S**
- Secuenciación completa del exoma (WES) 60
  - Secuenciación completa del genoma (WGS) 60
  - Secuenciación de Sanger 61
  - Seguridad 13-15, 30, 31, 49, 61, 97-99, 105-108, 110, 111, 114, 115, 140, 143, 154-160, 169
  - Selección equitativa de la muestra 11, 15, 131
  - Significación clínica 61, 66
  - Sistemas de salud 66, 168
- Sostenibilidad 54, 165, 169, 171, 173
  - Sujetos vulnerables 29
- T**
- Terapia génica 149-160
  - Transparencia 46, 51, 53, 62, 77, 141, 165
- U**
- Uso *off-label* 99
  - Utilidad clínica 61
  - Utilidad personal 61
  - Utilidad y relevancia clínicas 59, 67, 68
- V**
- Validez analítica 34, 59, 61, 67
  - Validez científica 33, 43, 52, 68
  - Validez clínica 59, 61, 66
  - Valor final del producto 93
  - Variantes de significado incierto 66
  - Variantes farmacogenéticas 65
  - Variantes genéticas 42, 61, 62, 65
  - Variantes intervenibles 61, 64, 66
  - Variantes no intervenibles 66
  - Variantes patogénicas 64
  - Voluntariedad 129, 130, 132, 138, 139, 141











FUNDACIÓN  
genzyme



**Unión Europea**

Fondo Europeo  
de Desarrollo Regional  
"Una manera de hacer Europa"