

OBSERVATORIO SOBRE ENFERMEDADES RARAS



ESTADO DE SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA

2017

ÍNDICE

Índice	3
Introducción.....	4
Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud	6
Estado de Situación	10
Indicadores Europeos	26
Conferencias Europlan II y III.....	28
Investigación Social	34
Documentos De Referencia	40

INTRODUCCIÓN






El concepto de *enfermedad rara* está basado, fundamentalmente, en criterios de prevalencia y gravedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las enfermedades raras (ER), Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) o Enfermedades Minoritarias (EM) como aquellas en las que hay peligro de muerte o de invalidez crónica y baja incidencia (menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes en Europa).

Desde la perspectiva médica, las ER están caracterizadas por el gran número y la amplia diversidad de desórdenes y síntomas que varían no sólo de enfermedad a enfermedad, sino también dentro de la misma patología. La misma condición puede tener manifestaciones clínicas muy diferentes de una persona con EPF a otra. Hay, en efecto, una notable diversidad de subtipos de la misma enfermedad. Desde datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), hay entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas en la Unión Europea (UE), que afectan a los y las pacientes tanto en sus capacidades físicas, como en sus habilidades mentales. El verdadero reto de la investigación en estas patologías es avanzar en el descubrimiento de tratamientos y en la detección de nuevas enfermedades.




Se estima, desde la OMS, datos de 2012, que existen más de 3 millones de personas con EPF en España, 30 millones en los 25 países europeos, 25 millones de norteamericanos, 42 millones de personas en Iberoamérica y alrededor de 400 millones en todo el planeta, esto es, entre el 6 y el 8% de la población mundial.

El término *enfermedad rara* nació, además, ante la falta de investigación sobre nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica. Las brechas de investigación se detectaron por primera vez entre las enfermedades de baja prevalencia junto con otras dificultades asociadas a la falta de información. La investigación es la vía subyacente para adquirir nuevos conocimientos y proporcionar información que pueda utilizarse para los responsables de la formulación de políticas cuando necesitan planificar los recursos y otros problemas sociales y sanitarios.

Sin embargo, la investigación aún hoy se enfrenta a una serie de obstáculos que es imprescindible solventar. Entre ellos, destacaba Juan Carrión, Presidente de FEDER y su Fundación, en el Prólogo de *Ética en la Investigación de las Enfermedades Raras* (2016):

-  Falta de formación especializada.
-  Carencia de trabajo en red.
-  Poco atractivo comercial.
-  Falta de centros especializados y su dificultad de localización.
-  Escasez de recursos.

Entre otras dificultades de la investigación, ligadas a las anteriores, se encuentran:

-  El hecho de que la inversión media para desarrollar un Medicamento Huérfano (MH) es de 1.500 millones de euros.
-  Se tarda unos 12 o 13 años desde la síntesis de un fármaco potencial hasta su comercialización.
-  Sólo 1 de cada 100.000 moléculas investigadas llega al mercado.

En definitiva, tal y como señalan los autores Ayuso, Dal-Ré y Palau en *Ética en la Investigación de las Enfermedades Raras*, las características clínicas y epidemiológicas de estas enfermedades son el

origen de ciertos problemas que llevan por lo general asociados. Debido precisamente a su rareza, son de difícil diagnóstico, con lo que, consciente unas veces e inconscientemente otras, las personas con EPF resultan discriminadas 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 tratamiento 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, en la asistencia y el tratamiento a pacientes.

Además de las anteriores, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), en su publicación *Enfermedades raras*, de 2016, identificaba como dificultades metodológicas: el bajo número de casos, la gran heterogeneidad de estas enfermedades, la detección de factores de riesgo de baja frecuencia y los problemas de reclutamiento de pacientes. También, afirma, las enfermedades raras no son fácilmente identificables en los sistemas de información sanitaria debido a que los métodos de clasificación que se utilizan no son específicos, o no están orientados al buen reconocimiento de estas enfermedades, y a que coexisten distintos sistemas de clasificación.

Este hecho supone un gran reto a la hora de obtener información de base poblacional, es decir, datos que correspondan a toda la población de un país y no, por ejemplo, a un hospital concreto. Además, los profesionales que investigan en ER también se enfrentan a la desventaja de que lo “raro” normalmente se considera que tiene menos impacto en la sociedad y, por tanto, menos interés para ser estudiado y financiado. A pesar de estas dificultades, dice el Instituto de Salud, las características concretas de las ER (número limitado de pacientes, alta mortalidad y morbilidad, falta de conocimiento especializado, etc.), también hacen que se constituyan como un grupo diferenciado y de gran interés científico.

El Proyecto Europeo para el Desarrollo de Planes Nacionales de Enfermedades Raras (EUROPLAN) afirma que es importante definir las prioridades de investigación orientadas a mejorar el conocimiento de la etiología, los mecanismos, el tratamiento y la prevención de la ER.

Destaca que la investigación es una de las principales tareas que demandan pacientes y familias con enfermedades poco frecuentes. Además, añade, la investigación, social y sanitaria, debe estar estrechamente vinculada a una mejora en la prestación de los servicios de salud. Considera a la investigación sanitaria como el mejor método para abordar las deficiencias de conocimientos y las deficiencias en el sistema de atención sanitaria.

ESTRATEGIA EN ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

En el contexto de la realidad descrita anteriormente, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) puso en marcha la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS) cuya primera versión fue aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en el año 2009.

La Estrategia en Enfermedades Raras del SNS representa el consenso entre el MSSSI, Ministerio de Economía y Competitividad, Comunidades Autónomas (CC.AA.), asociaciones de pacientes y sociedades científicas.

Esta Estrategia recoge 7 líneas de actuación, tales como, la prevención y detección precoz de enfermedades raras, la atención sanitaria y socio-sanitaria, el **impulso a la investigación**, formación e información a profesionales y personas con EPF y sus familias.

La evaluación de los dos primeros años de implantación de la Estrategia en el SNS se llevó a cabo durante 2012 aprobándose el documento de evaluación por CISNS en 2012. Esta primera evaluación permitió valorar la situación de la estrategia, actualizar los objetivos planteados y emitir nuevas recomendaciones, en función del nuevo conocimiento disponible.

En base a las conclusiones de esa primera evaluación y a la revisión de la evidencia científica disponible, se elaboró en 2014 una actualización del documento original¹.

En 2017, el estado de situación de la Estrategia Nacional en Enfermedades Raras es el principal motivo que impulsa la III Conferencia EUROPLAN. En ella, se analizan 3 líneas estratégicas: acceso a diagnóstico y tratamiento, **investigación** y atención sanitaria nacional e internacional.

Como resultado, se establecieron un total de 20 propuestas entre las que destaca una necesidad: la de cubrir los objetivos contemplados en la Estrategia a través de la creación de una estructura específica que garantice su evaluación y su cumplimiento.

Uno de los principales problemas que puso de relieve la III Conferencia EUROPLAN en materia de investigación está relacionado con la dificultad existente para recoger datos que permitan conocer un estado de situación real. De ello se extrae que en España sí se investiga en enfermedades raras, pero la información disponible está muy fragmentada.

Frente a ello, el informe recoge la necesidad de sistematizar la recogida de información con criterios homogéneos que permita cuantificar dónde y cómo se está investigando en España en materia de enfermedades raras, el número de investigaciones sobre enfermedades raras en España, los apoyos que reciben, el número de convocatorias existentes y el número de ensayos clínicos a los que pueden acceder los pacientes.

¹ Documento de referencia **01**.

Línea de actuación: Impulso a la investigación de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

En el ámbito concreto de la investigación, en 2014, establece las siguientes líneas estratégicas para investigación:

OBJETIVO 19. APOYAR LAS INICIATIVAS EN LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA, BÁSICA Y TRASLACIONAL SOBRE ENFERMEDADES RARAS.

RECOMENDACIONES

- ✿ Impulsar los futuros Planes Estatales de Investigación Científica, Técnica y de Innovación en el marco de la Acción Estratégica en Salud, en el área de las enfermedades raras.
- ✿ Aumentar la eficiencia de los recursos disponibles promoviendo su uso compartido en el Sistema Nacional de Salud.
- ✿ Promover la difusión de las acciones públicas y privadas de las ayudas a la investigación.
- ✿ Promover la disponibilidad de un inventario de centros y grupos de investigación y las patologías que estudian a nivel autonómico y estatal.
- ✿ Fomentar las actividades científicas en relación con los Institutos de Investigación Sanitaria y otros centros de investigación del Sistema Nacional de Salud.
- ✿ Mantener un capital humano adecuado, promoviendo el desarrollo de la investigación entre el personal sanitario e incrementando la masa crítica investigadora.
- ✿ Promover la realización de ensayos clínicos en enfermedades raras.
- ✿ Promover el mantenimiento de la línea de investigación prioritaria en enfermedades raras dentro de los Planes Estatales de Investigación Científica, Técnica y de Innovación y en los de las Comunidades Autónomas.
- ✿ Apoyar desde la Acción Estratégica en Salud las áreas específicas de medicamentos de terapias avanzadas (terapia génica y celular) en enfermedades raras.
- ✿ Fomentar el apoyo institucional al desarrollo de nuevas tecnologías, como biotecnología y nanotecnología.
- ✿ Desarrollar e integrar los estudios genómicos y “-ómicos” en general para el desarrollo de la medicina personalizada en las enfermedades raras.
- ✿ Promover la Igualdad de género en el contenido de la investigación en enfermedades raras, para promover la excelencia científica en línea con la Recomendación de la Comisión Europea sobre la European Research Area de junio de 2012 y la Estrategia 2020 (igualdad de género en el ámbito de la participación en estudios de investigación, realización de ensayos clínicos evitando sesgos de género, integración de la dimensión de género en el contenido de la investigación y la innovación).
- ✿ En cuanto a líneas de investigación a potenciar en enfermedades raras, se propone tener en cuenta las prioridades de las acciones de la Comisión Europea, tales como Horizonte 2020, IRDiRC, EUCERD, etc., siendo en este marco donde tendrían cabida las líneas referidas a los siguientes aspectos:
 - γ Epidemiología descriptiva y analítica en el área de la historia natural de la enfermedad y de la nosología clínica: desarrollo de redes multidisciplinares, desarrollo de los instrumentos necesarios para disponer de bases de datos compartidas, registros y estudios de cohortes.

- γ Caracterización de los mecanismos hereditarios, variantes genómicas, genes implicados y bases metabólicas y celulares de las enfermedades raras.
- γ Fisiopatología: desarrollo de infraestructuras para el uso y análisis funcional de animales transgénicos, apoyo al análisis de los datos obtenidos mediante genómica, transcriptómica y proteómica, identificación de marcadores biológicos y perfiles metabólicos para ser utilizados con fines diagnósticos y de evaluación del progreso de la enfermedad, desarrollo de modelos celulares y animales distintos al ratón.
- γ Aplicación de las aproximaciones “ómicas” para el desarrollo de la Medicina Personalizada y de la Medicina de Sistemas en el ámbito de las enfermedades raras.
- γ Desarrollo y evaluación de nuevas pruebas diagnósticas.
- γ Investigación terapéutica: Determinación de nuevas dianas terapéuticas, como base a terapias farmacológicas y desarrollo de la terapia génica y celular.
- γ Estudios de evaluación: de calidad de vida, de los procesos de atención y cuidados en servicios sanitarios y sociales, y finalmente la evaluación de terapias y tecnologías sanitarias utilizadas.

OBJETIVO 20. MANTENER Y MEJORAR LAS ESTRUCTURAS Y LOS INSTRUMENTOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS.

RECOMENDACIONES

- ✿ Promover que las redes de centros y/o grupos de excelencia en investigación sobre enfermedades raras trabajen de manera coordinada.
- ✿ Potenciar y dar continuidad a las acciones que realicen cualquiera de las estructuras estables de investigación en relación a las enfermedades raras tales como plataformas de servicios y unidades de apoyo a la investigación (biobancos, animalarios y otros).
- ✿ Potenciar el desarrollo de la investigación en el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), el Consorcio CIBER, especialmente el CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), RETICS y plataformas relacionadas con enfermedades raras fomentando con ello la investigación cooperativa y el papel de las enfermedades raras en el contexto de la investigación biomédica española.
- ✿ Fomentar la cooperación científica entre las instituciones públicas (hospitales, universidades, Consejo Superior de Investigaciones Científicas y otros Organismos Públicos de Investigación), centros tecnológicos y empresas, a través de programas y convocatorias de ayudas específicas, para la promoción de acciones conjuntas.
- ✿ Promover una política comprometida de investigación, especialmente en el área de los ensayos clínicos en poblaciones específicas (pediatría), diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras.
- ✿ Estimular la participación en las actividades de investigación sobre enfermedades raras financiadas por la Unión Europea, apoyándola desde las Oficinas de Proyectos Europeos.
- ✿ Desarrollar un programa de identificación de muestras biológicas de enfermedades raras en el seno de los distintos Biobancos y colecciones de muestras incluidas en el Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III.
- ✿ Incentivar el desarrollo de spin-off por parte de las instituciones científicas sobre proyectos de enfoque traslacional.
- ✿ Promover la implementación de herramientas de gestión del conocimiento.
- ✿ Promover la participación de profesionales sanitarios asistenciales en proyectos de investigación desde la puesta en marcha de los mismos.

Línea de actuación: Información sobre enfermedades raras y Registros

OBJETIVO 2. OBTENER LA INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA NECESARIA QUE PERMITA EL DESARROLLO DE POLÍTICAS SOCIALES, SANITARIAS Y DE INVESTIGACIÓN.

RECOMENDACIONES

- ✿ Fomentar el desarrollo e implementación del Registro Nacional de Enfermedades Raras.
- ✿ Fomentar el desarrollo e implementación de los registros de las enfermedades raras en las Comunidades Autónomas.
- ✿ Desarrollar y consensuar con las Comunidades Autónomas criterios homogéneos para el Registro Nacional de Enfermedades Raras, incluyendo un listado de enfermedades raras, un listado mínimo básico de variables que incluya la edad y el sexo, codificación, definiciones estandarizadas, manual de procedimiento y criterios básicos comunes de calidad.
- ✿ Promover la coordinación del nivel nacional con los grupos internacionales, que actualmente lideran y desarrollan la clasificación y codificación y sistemas de ontología médicos sobre las enfermedades raras.

ESTADO DE SITUACIÓN

Contexto Europeo

PROGRAMAS EUROPEOS PARA LA INVESTIGACIÓN

Afirmaba el Instituto de Salud Carlos III en su publicación *Enfermedades Raras* (2016) que, la primera vez que se adoptó el programa de acción comunitaria sobre las ER, incluidas las genéticas, es en el periodo 1999-2003. A partir de ese momento, afirma, las ER se han considerado un área prioritaria en el primer y segundo programa de acción en salud pública de la UE, para los periodos 2003-2008 y 2008-2013, respectivamente. Los programas europeos para la investigación, conocidos como Framework Programme (FP) o Programa Marco, incluyen entre sus líneas temáticas prioritarias la investigación en enfermedades raras desde los años noventa. Solo en los tres últimos programas marco se invirtieron más de 914 millones de euros en más de 226 proyectos de investigación.

El 7º Programa Marco (2007-2013) no solo financió investigación básica, ya que un porcentaje importante de la inversión fue dirigido a proyectos relacionados con la investigación en salud y con el descubrimiento de nuevas terapias y ensayos clínicos.

Actualmente, la iniciativa Horizonte 2020 es el instrumento financiero de aplicación de la Unión por la Innovación, una iniciativa emblemática de Europa 2020 destinada a garantizar la competitividad global de Europa. El hecho de que, en los últimos años, se haya creado una línea para ER en Horizon 2020 pone de manifiesto el aumento en los proyectos de investigación destinados a esta materia. Horizonte 2020 es la principal herramienta de investigación de la UE y entre 2014 y 2020 repartirá más de 70 millones de euros entre los 28 países.

En la página web del Horizon 2020 se señalaba en mayo de 2017 que, de las diferentes convocatorias, España ha conseguido 1.934 millones de euros en los tres primeros años del programa europeo de I+D+i Horizonte 2020, lo que representa el 9,8 % del total y la sitúa en cuarta posición a nivel europeo por detrás de Alemania (17%), Reino Unido (16,5%) y Francia (11,1%). Le siguen Italia y Holanda (ambos con 8,8 %).

SINERGIAS COMUNITARIAS PARA LA INVESTIGACIÓN

En el año 2008 se desarrollaba una Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social europeo y al Comité de las regiones², con el fin de establecer una sinergia comunitaria global para apoyar a los Estados miembros a fin de dar reconocimiento, prevención, diagnóstico, tratamiento, cuidados e investigación eficaces y eficientes a las enfermedades raras en Europa. A su vez, contribuiría al objetivo general de mejorar los resultados sanitarios, con lo que aumentaría la esperanza de vida con buena salud. Para ello, la presente Comunicación orientó las acciones operativas en torno a tres áreas de trabajo principales:

-  Acciones operativas para mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las enfermedades raras.

² Documento de referencia 02.

- ✿ Acciones operativas para apoyar las políticas relativas a las enfermedades raras en los Estados Miembros.
- ✿ Acciones operativas para desarrollar la cooperación europea y mejorar el acceso a una atención sanitaria de alta calidad para las enfermedades raras. En esta última línea, se enmarca la Investigación y desarrollo.

Decía el Informe de la Comisión que desde hacía más de dos décadas, los proyectos de investigación sobre enfermedades raras han recibido apoyo de los Programas Marco de la Comunidad para Acciones de Investigación, Desarrollo Tecnológico y Demostración. En el 7º Programa Marco, el capítulo de salud del programa específico “Cooperación” va encaminado a apoyar la investigación colaborativa y multinacional en diversas formas. En relación con las ER, el capítulo de salud presta especial atención a los estudios a escala europea sobre evolución de la enfermedad y patofisiología, y al desarrollo de intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas.

Afirmaba, asimismo, que sería positivo fomentar proyectos de coordinación dirigidos a optimizar el uso de los limitados recursos dedicados a la investigación sobre enfermedades raras. Por ejemplo, el proyecto ERANet (European Research Area Network), apoyado por el 6º Programa Marco y que se ha prolongado a lo largo del 7º y en la actualidad en el H20-20, y que coordinaba las políticas de financiación de la investigación en materia de enfermedades raras, contribuyendo a unificar los esfuerzos de investigación (Comunicación al Consejo, 2008).

Es la manera de implicar a las agencias de financiación de los Estados miembros para financiar de manera conjunta proyectos estratégicos en un área concreta de su interés.

La estrategia de financiación de la UE para la investigación de ER se había centrado en entender las causas subyacentes de dichas enfermedades y en su diagnóstico, prevención y tratamiento. Las convocatorias del 7º PM en materia de salud de 2012 y 2013, que incluyeron varios temas relacionados con las enfermedades raras, ilustran la estrategia.

En esta estrategia interviene el proyecto financiado por este 7º Programa Marco: RAREBESTPRACTICES, cuyo objetivo es promocionar la comunicación y la gestión de guías de actuación en el marco de las enfermedades raras, identificar y priorizar las necesidades de estas guías de entre todas las enfermedades raras y facilitar de manera efectiva y eficiente la traslación de la investigación a la práctica clínica. El proyecto ha desarrollado métodos aplicables a la evaluación y elaboración de Guías de Práctica Clínica sobre ER, un inventario de las mismas y la creación de grupos de expertos para el análisis y la evaluación de futuras buenas prácticas (ISCIII, 2016).

La investigación colaborativa financiada por la UE reúne equipos multidisciplinares que representan a universidades, organizaciones de investigación, PYMES, el sector industrial y agrupaciones de pacientes tanto europeos como de otras zonas del mundo. La investigación colaborativa a nivel europeo e internacional es especialmente importante en un ámbito como el de las ER, caracterizado por un número de pacientes muy reducido y unos recursos escasos. La UE también había financiado más de cien becas de investigación, becas y redes de formación individuales en este ámbito.

Un tipo de ERA-NET son los programas E-RARE, que fueron lanzados en 2006 (primera fase) y 2010 (segunda fase). Se crearon para fomentar la investigación traslacional sobre las ER, es decir, para potenciar que los resultados obtenidos en la investigación tuviesen aplicación clínica. E-RARE se sitúa ya en su tercera etapa de trabajo. España es socio de este consorcio desde sus orígenes de la mano del ISCIII (Instituto de Salud Carlos III, 2016).

PROYECTO E-RARE

El proyecto E-RARE de ERA-NET, financiado por la UE, se puso en marcha con el objeto de desarrollar y reforzar la coordinación de programas de investigación, nacionales y regionales. Una de sus principales actividades es publicar Convocatorias de Proyectos Transnacionales, como herramienta clave para impulsar la investigación, la transferencia de conocimiento y la cooperación internacional.

Las convocatorias realizadas en los programas E-Rare-1 (2006-2010) y E-Rare-2 (2010-2014) han demostrado que la financiación de proyectos sobre investigación de enfermedades raras de forma coordinada es posible y, además, necesaria.

Estas Convocatorias de Proyectos Transnacionales han incluido agencias de financiación de 13 Estados miembros de la Unión Europea, entre ellos España, así como de Turquía, Israel, Suiza y Canadá. Junto con su predecesor, E-RARE-2 ha financiado más de 60 proyectos de investigación.

En Septiembre de 2012 el Grupo de financiadores de E-Rare se unió al Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC). El Consorcio fue lanzado a principios de 2011 a través de la Comisión Europea y el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. e inmediatamente se unió a España, seguido de Francia, los Países Bajos, Alemania e Italia.

Esta unión con el IRDiRC nació con el objetivo de contribuir a sus objetivos³ y continuar y expandir las actividades E-Rare para acelerar el desarrollo de nuevos diagnósticos y terapias para pacientes que tienen enfermedades poco frecuentes. Como miembro de IRDiRC, E-Rare promueve fuertemente las actividades de financiación transnacional y facilita la participación de una amplia gama de organizaciones de financiación, lo que les brinda la oportunidad de participar en la configuración del panorama y las políticas de investigación de enfermedades raras.

Actualmente, estos proyectos anteriormente mencionados han dado paso al E-Rare-3 que, como se traslada desde la propia página del proyecto, pretende ampliar y fortalecer la cooperación transnacional en organizaciones de financiación de investigación de enfermedades raras en el período de 5 años, de 2015-2019, basándose en la experiencia y los resultados de los programas anteriores de ERA-Net E-Rare-1 y E-Rare-2. Sus objetivos principales son:

- ✿ Financiar la investigación colaborativa transnacional mediante convocatorias transnacionales anuales que contribuyan a los objetivos del IRDiRC.
- ✿ Desarrollo de la agenda de investigación estratégica.
- ✿ Fortalecer la colaboración con European Research Infrastructures.
- ✿ Implicación de las asociaciones de pacientes en la financiación de la investigación.
- ✿ Transformar E-Rare en una red sostenible.

³ El objetivo de IRDiRC era formar equipos de investigadores y organizaciones de financiación de todo el mundo que participasen activamente en la investigación de enfermedades raras para alcanzar dos objetivos principales y ambiciosos: ofrecer 200 nuevas terapias para enfermedades raras, que ya ha sido alcanzado, y medios para diagnosticar la mayoría de las enfermedades raras para el año 2020. En 2016, estaba constituido por 43 agencias y fundaciones que financiaban investigación, 18 países y 3 comités científicos. Las organizaciones de pacientes están representadas en todas las estructuras de gobierno del Consorcio, e incluso dirigen uno de los comités científicos. En 2016, según la propia página de información de este Consorcio, se comercializaron 195 nuevos tratamientos y existían cerca de 3600 nuevas pruebas diagnósticas para ER (ISCIII, 2016).

- ✿ Asegurar que todas las partes interesadas participen activamente e informen sobre las actividades de E-Rare.

A día de hoy comprende 26 instituciones de 18 países europeos, asociados y no europeos. Su dimensión internacional se traducirá directamente en una estrecha colaboración con IRDiRC y otras iniciativas europeas e internacionales relevantes.

El compromiso de la UE con la investigación de enfermedades raras y con el IRDiRC se mantendría a lo largo de Horizonte 2020, el Programa Marco de Investigación e Innovación de financiación para el período 2014-2020. En esos siete años, la Unión Europea continuaría financiando la investigación sobre las enfermedades raras en beneficio de los y las pacientes europeos y de todo el mundo.

✿ SEGUIMIENTO EUROPEO DE LAS ESTRATEGIAS NACIONALES

Además de la Comunicación de 2008, unos meses más tarde se adoptó una Recomendación del Consejo relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras⁴, que exhorta a los Estados miembros a que elaboren estrategias nacionales. La Recomendación se centraba en:

- ✿ La definición, la codificación y el inventario de las enfermedades raras.
- ✿ La investigación.
- ✿ Las redes europeas de referencia.
- ✿ Recabar conocimientos especializados a escala de la UE.
- ✿ La responsabilización de las organizaciones de pacientes.
- ✿ La sostenibilidad.

Tanto en la Comunicación como en la Recomendación del Consejo, se instaba a la Comisión a que informase sobre la aplicación de la estrategia. Para recabar información sobre la situación a nivel nacional, la Comisión remitió un cuestionario electrónico a los Estados miembros y dieciocho países lo devolvieron cumplimentado, entre los que se encontraba España. Sus respuestas, así como la información recabada por la Acción Conjunta del Comité de expertos de la Unión Europea en enfermedades raras (EUCERD por sus siglas en inglés) publicada bajo el título “Report on the State of the Art of Rare Diseases Activities in Europe” (Informe sobre la situación de las actividades sobre enfermedades raras en Europa)⁵, constituyeron la principal fuente de información para elaborar el Informe de la Comisión sobre la ejecución de dicha Comunicación y de la Recomendación, en 2014.

El Informe presenta una visión general de la aplicación de la estrategia en materia de ER y hace balance de sus logros y enseñanzas. Pretende extraer conclusiones sobre la puesta en marcha de las medidas propuestas en la Comunicación de la Comisión y la Recomendación del Consejo y la necesidad de nuevas acciones para mejorar la vida de pacientes con EPF y la de sus familiares.

Pudieron concluir que la UE había financiado en torno a 120 proyectos de investigación colaborativos pertinentes para las ER a través del Séptimo programa marco de investigación y desarrollo tecnológico (7º PM). Con un presupuesto total de más de 620 millones de euros, estos proyectos abarcan varios ámbitos relacionados con las enfermedades, como la neurología, la inmunología, el cáncer, la neumología y la dermatología.

⁴ Documento de referencia **03**.

⁵ Documento de referencia **04**.

REGISTROS DE ER

Los registros y bases de datos de pacientes son instrumentos importantes para investigar sobre las ER y mejorar la asistencia a pacientes y la planificación de la atención sanitaria. Estos ayudan a reunir datos que permiten obtener una muestra de magnitud suficiente para la investigación epidemiológica o clínica y son fundamentales para evaluar la viabilidad de los ensayos clínicos, facilitar la planificación de ensayos adecuados y respaldar la participación de los pacientes y pueden utilizarse para cuantificar la calidad, la seguridad, la eficacia y la eficiencia de los tratamientos.

La definición de registro más aceptada a nivel internacional es la que aparece en la guía de Registries for Evaluating Patient Outcomes emitida por la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Salud de los EE.UU.

Esta guía lo define como un “sistema organizado que utiliza métodos observacionales para la recogida de datos homogéneos (normalmente clínicos, pero no exclusivamente), en una población definida para evaluar resultados específicos, con una finalidad científica, clínica o de gestión y toma de decisiones”. Además, conviene distinguir entre Registros de pacientes y registros de base poblacional. El primero se refiere a la recogida sistemática de datos de personas que comparten una enfermedad concreta. Los registros de pacientes no incluyen la información de todas las personas con esa enfermedad, pero sí datos lo más detallados posibles y que permitan el seguimiento del estado de salud. Se distinguen así de los registros de base poblacional que recogen la información del total de personas con una ER concreta o el conjunto de las ER en una población, basándose principalmente (pero no exclusivamente) en sistemas de información sanitaria.

En enero de 2014 había 588 registros de ER distribuidos de la siguiente manera: 62 europeos, 35 mundiales, 423 nacionales, 65 regionales y 3 sin clasificar. La mayoría de los registros pertenecía a instituciones públicas y del mundo académico. Una minoría de registros estaba gestionada por empresas farmacéuticas o biotecnológicas, mientras que otros los administraban organizaciones de pacientes.

El Centro Común de Investigación de la Comisión Europea está trabajando en una plataforma europea para el registro de enfermedades raras, cuyos principales objetivos son proporcionar un punto de acceso centralizado a todas las partes interesadas a la información de los registros de pacientes con enfermedades raras, respaldar registros nuevos y ya existentes en vista de su interoperabilidad, proporcionar herramientas informáticas para mantener la recogida de datos y acoger actividades de las redes de supervisión. En Horizonte 2020 tendrá un papel específico en los tres pilares del Programa:

- Generar excelencia científica
- Crear liderazgo industrial
- Abordar los retos sociales

Entre los proyectos financiados desde el 7º Programa Marco relacionados con registros, destaca RD-CONNECT, cuyo objetivo principal consistía en desarrollar una plataforma donde se intercambiasen datos procedentes de biobancos, registros y OMIC (neologismo procedente del inglés que engloba los campos de estudio de la biología con el sufijo -omic, en español -ómica, como la genómica, proteómica, metabolómica, etc.), relacionados con ER.

Este proyecto está en su fase de desarrollo y la plataforma ya está funcionando para proyectos europeos relacionados y para los socios del propio proyecto, entre los que se encuentra el IIER (ISCIII, 2016).

En esta misma línea, en Marzo de 2017 tuvo lugar el encuentro internacional RARE DISEASES REGISTRIES WORKSHOP (2017) en el Hospital Universitario La Paz, Madrid (España), del que puede extraerse información relevante sobre Registros en Enfermedades Raras, de la mano de las siguientes entidades: European Commission - Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency, European Platform on Rare Diseases Registration, EUROCAT y SCPE.

La Agencia Ejecutiva de Consumidores, Salud, Agricultura y Alimentación ayudó a la Comisión Europea a llevar el Programa de Salud de la Unión Europea 2008-2013 a la práctica. Fue en este segundo programa de salud de la UE cuando se comenzaron a llevar a cabo acciones para las ER, especialmente proyectos para el registro de las mismas.

Dentro de las iniciativas (proyectos) puestas en marcha por el Programa Europeo de Salud entre 2008 y 2015 para mejorar los registros de enfermedades raras y la creación de una plataforma europea para dicho registro, destacan EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) y SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe), que estuvieron representadas en el encuentro.

EUROCAT se formó en 1979, como una red Europea de registros poblacionales para la vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. Tiene 59 registros en 25 países distintos, recoge registros de múltiples fuentes de alta calidad, comprobando las interrupciones del embarazo y los nacimientos.

Sus **OBJETIVOS** principales son:

- ✿ Proporcionar información epidemiológica esencial sobre anomalías congénitas en Europa.
- ✿ Facilitar la alerta temprana de nuevas exposiciones teratogénicas.
- ✿ Evaluar la eficacia de la prevención primaria.
- ✿ Evaluar el impacto de la evolución del cribado prenatal.
- ✿ Actuar como un centro de información y recursos para la población, los profesionales de la salud y los administradores en relación con los grupos o exposiciones o factores de riesgo de preocupación.
- ✿ Proporcionar una red e infraestructura de colaboración para la investigación relacionada con las causas y la prevención de las anomalías congénitas y el tratamiento y cuidado de los niños afectados.
- ✿ Actuar como catalizador para la creación de registros en toda Europa que recopilen datos comparables y estandarizados.

Por su parte, SCPE se formó en 1998 como una colaboración de registros de niños con parálisis cerebral y, desde entonces, ha emprendido sucesivos programas de trabajo financiados por la UE. El trabajo ha reunido a pediatras, neurólogos pediátricos, epidemiólogos y terapeutas de toda Europa.

El objetivo de la red SCPE es difundir los conocimientos sobre parálisis cerebral a través de datos epidemiológicos, desarrollar mejores prácticas en el monitoreo de tendencias en Parálisis Cerebral y elevar los estándares de atención para niños con parálisis cerebral. Actualmente SCPE tiene 31 registros en 23 países diferentes.

En 2015-2016 entró en vigor el acuerdo de colaboración entre ambas para desarrollar y mantener las bases de datos centrales y fomentar la interoperabilidad. En definitiva, los acuerdos de colaboración establecen el marco jurídico para la transferencia y continuación de las actividades de coordinación entre EUROCAT y SCPE.

ORPHANET

En el portal europeo de información sobre ER y medicamentos huérfanos de Orphanet se incluye un inventario de ER de referencia internacional. Orphanet es un recurso único que reúne y mejora el conocimiento sobre las enfermedades raras para mejorar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de pacientes con EPF. Tiene como objetivo proporcionar información de alta calidad sobre enfermedades raras, y garantizar un acceso equitativo al conocimiento a todas las partes interesadas. Orphanet también mantiene la nomenclatura Orphanet sobre enfermedades raras (número ORPHA), esencial en la mejora de la visibilidad de las enfermedades raras en los sistemas de información sanitarios y de investigación.

Fue fundada en Francia por el INSERM (Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica) en 1997. Esta iniciativa se convirtió en un empeño europeo en 2000, apoyado por subvenciones de la Comisión Europea: Orphanet ha crecido gradualmente hasta constituir un Consorcio de 40 países, dentro de Europa y en todo el mundo.

Este recurso elabora una serie de informes mostrando datos agregados que abarcan temas relevantes sobre todas las ER. Esta serie incluye un listado de ER, informes sobre datos epidemiológicos, un listado sobre medicamentos huérfanos, registros de ER en Europa y un listado sobre infraestructuras de investigación útiles para las ER en Europa, así como el listado de expertos que han contribuido a los datos de Orphanet. Estos informes se publican de forma periódica y se actualizan con regularidad.

En Mayo de 2017, Orphanet publicó un conjunto de guías, que recogen información acerca de Registros de ER y Centros de Investigación sobre ER en el plano europeo.

Pueden consultarse en los siguientes documentos:

[Rare Disease Registries in Europe. May 2017 \[PDF\]](#)

[List of Research Infrastructures useful to Rare Diseases in Europe. May 2017 \[PDF\]](#)


LÍNEAS ESTRATÉGICAS DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

Teniendo en cuenta este estado de situación, se han definido algunas **líneas estratégicas** por parte de organismos internacionales como los que siguen a continuación:

CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA (2009)

En el año 2009 el Consejo de la Unión Europea se ponía en marcha para redactar una serie de recomendaciones en el campo de las Enfermedades Raras, que más tarde serviría de apoyo principal para elaborar la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, visto previamente.

El Consejo de la UE estableció las siguientes recomendaciones básicas en materia de Investigación en ER:

-  Determinar los proyectos de investigación en curso y los recursos de investigación en los marcos nacional y comunitario, para definir el estado actual de los conocimientos, evaluar la situación

de la investigación en el ámbito de las enfermedades raras y mejorar la coordinación de los programas comunitarios, nacionales y regionales de investigación de las ER.

- ✿ Identificar las necesidades y prioridades de investigación básica, clínica, traslacional y social en el ámbito de las enfermedades raras y los modos de potenciarlas, y fomentar planteamientos de cooperación pluridisciplinarios que sean abordados de modo complementario mediante los programas nacionales y comunitarios.
- ✿ Estimular la participación de los investigadores nacionales en proyectos de investigación sobre enfermedades raras financiados en todos los niveles oportunos, incluido el nivel comunitario.
- ✿ Incluir en sus planes o estrategias medidas destinadas a fomentar la investigación en el campo de las enfermedades raras.
- ✿ Facilitar, junto con la Comisión, el desarrollo de la cooperación en materia de investigación con los terceros países activos en la investigación sobre las enfermedades raras y, en general, en relación con el intercambio de información y la puesta en común de conocimiento experto.

GRUPO DE EXPERTOS DE LA COMISIÓN SOBRE ENFERMEDADES RARAS (2016)⁶

En el año 2016, además, el Grupo de Expertos de la Comisión sobre Enfermedades Raras profundizaba más en las recomendaciones, en el ámbito específico de la incorporación a servicios y políticas sociales de las ER.

En el documento surgido de ese trabajo, el Grupo de Expertos afirma que la investigación socioeconómica en el ámbito de la prestación/organización de servicios de asistencia sanitaria debería apoyarse tanto a nivel nacional como a nivel de la Unión Europea. Además, sostiene que debería prestarse apoyo para la investigación sobre los siguientes temas:

- ✿ Carga socio-económica de ER.
- ✿ Accesibilidad y adecuación de los servicios de salud, incluidos los servicios sociales, para las personas que viven con una ER y sus familias.
- ✿ Eficacia y costo-efectividad de los servicios sociales y apoyo, así como tecnologías de rehabilitación y asistencia para personas con EPF.
- ✿ Prácticas innovadoras de atención en salud y servicios sociales y su impacto en la calidad de vida de las personas que viven con ER.

EURORDIS (2012)

Por otro lado, EURORDIS, la alianza no gubernamental de organizaciones de pacientes, dirigida por pacientes, que representa a 765 organizaciones de pacientes de EPF en 69 países, elaboró en 2012 un documento en nombre de las personas con enfermedades poco frecuentes en Europa: *Posicionamiento de EURORDIS en investigación de enfermedades raras*⁷. En este documento instaba a los agentes implicados en las tomas de decisiones a adoptar una postura en el avance de la investigación sobre enfermedades raras en relación a la adopción del HORIZON 2020 y los Planes o Estrategias Nacionales sobre Enfermedades Raras, que los gobiernos europeos estaban comprometidos a adoptar antes de

⁶ Documento de referencia 05.

⁷ <https://www.eurordis.org/es/acerca-de-eurordis>

Doc. de referencia 06.

2013. Este documento presentaba una estrategia general basada en CUÁLES eran las prioridades de investigación y CÓMO llegar a ellas.

CUÁLES son las prioridades para la investigación de enfermedades raras en 2014-2020 (Objetivos).

- ✿ El apoyo a los registros y otras infraestructuras es una condición previa para el avance de todos los campos de investigación de enfermedades raras.
- ✿ La traducción de la investigación en terapias para pacientes es la prioridad más urgente para los próximos años.
- ✿ Investigación en mejores prácticas clínicas.
- ✿ La investigación en ciencias sociales es igualmente esencial para proporcionar los servicios más adecuados para atender las necesidades de los la vida diaria de los pacientes, así como contribuir a su empoderamiento.

CÓMO LOGRARLAS:

Respecto al empoderamiento de los pacientes:

- ✿ Identificación de temas de investigación, promoción y mantenimiento de registros y participación en ensayos clínicos.
- ✿ Participación activa en proyectos de investigación, financiación.
- ✿ Presencia en los órganos de gobierno de las infraestructuras de investigación.
- ✿ Formando parte de comités éticos, comités de evaluación de proyectos.
- ✿ Formación y capacitación: definir las prioridades de investigación.

En cuanto a la cooperación:

- ✿ Fomento de las Redes Europeas de Referencia.
- ✿ Programas RD-Connect, E-Rare para la investigación coordinada de Enfermedades Raras.

Contexto Español




Recogía el Instituto de Salud Carlos III en su publicación *Enfermedades raras* que España fue uno de los países pioneros a la hora de lanzar iniciativas nacionales para incentivar la investigación sobre enfermedades raras, ampliar el conocimiento y mejorar la calidad y esperanza de vida de las personas con EPF y sus familias.

Durante una primera fase de desarrollo de la investigación se fueron estableciendo conexiones entre asociaciones de pacientes, profesionales clínicos e investigadores en esta área. Este paso fue dado por la política del propio ISCIII que, además de crear el IIER para fomentar la investigación, la formación y aportar a la planificación sanitaria e innovación en ER, financió las Redes Telemáticas de Investigación Cooperativa (RETIC) en 2002. En esa primera fase se crearon 12 redes (dos grandes redes de centros orientadas a la genética y otras 10 redes orientadas a tratar problemas o grupos de patologías concretas).

CENTROS DE INVESTIGACIÓN: INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS

El IIER se creó en 2003 bajo la dependencia de la Subdirección General de Servicios Aplicados, Formación e Investigación y forma parte de la estructura del ISCIII. Tiene como objetivos el fomento y ejecución de la investigación clínica y básica, formación y apoyo a la referencia sanitaria e innovación en la atención de la salud en enfermedades raras.

En la práctica funciona con tres unidades:

-  Enfermedades raras.
-  Trastornos del Espectro del Autismo.
-  Epidemiología de las enfermedades relacionadas con el ambiente.

Además, colabora con el Ministerio de Sanidad en el desarrollo de la Estrategia de Enfermedades Raras, en representación del ISCIII y forma parte de su red de Biobancos.

Por otro lado, lideró la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER) y en su seno desarrolló el primer atlas de distribución geográfica de las enfermedades raras en España, acción que fue también continuada desde las comunidades autónomas participantes en la red. Esta red también evaluó la existencia de registros de enfermedades raras en España y sentó las bases para el desarrollo de acciones en el marco de la atención socio-sanitaria a favor de las personas con enfermedades raras y sus familias.

REPIER

En nuestro país, la iniciativa más destacable en estudios epidemiológicos fue la creación de REPIER, una de las doce redes de investigación relacionadas con enfermedades raras aprobadas en el marco de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS) creadas en 2002 por el Instituto de Salud Carlos III. Su principal objetivo fue el de “desarrollar un programa de investigación epidemiológica para las enfermedades raras en España, que aportara un mayor conocimiento de la situación de las mismas en términos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos, a la vez que proporcionaba una información más apropiada para el desarrollo de pautas de actuación socio-sanitarias”.

REpIER, integrada por dieciséis centros/grupos de investigación pertenecientes a once CC.AA. y por el propio Instituto de Salud Carlos III, estudió las posibilidades que ofrecían las bases de datos existentes en sus respectivas Comunidades para la construcción de un sistema de información epidemiológica de enfermedades raras. Trató además de identificar los registros existentes y su funcionalidad, de analizar las estrategias para el estudio de la calidad de vida y llevó a cabo un análisis de costes de tratamiento y gastos sanitarios.






Como resultado de este esfuerzo se elaboraron diversos estudios de prevalencia de las enfermedades raras por CC.AA.

CENTROS DE INVESTIGACIÓN: CIBERER

Tras la primera fase de desarrollo de la investigación, que finalizó en el año 2006, se decidió crear los CIBER (Centros de Investigación Biomédica en Red), agrupando en uno de ellos, el CIBERER (CIBER en Enfermedades Raras), a la mayoría de los grupos y centros incluidos en las 12 redes del periodo previo.

El CIBERER es uno de los nueve consorcios establecidos por iniciativa del Instituto de Salud Carlos III con el fin de coordinar y potenciar la investigación sobre las ER en España (Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, 2014).

Los objetivos del CIBERER son:

-  Mejorar los recursos disponibles para la investigación de EERR y medicamentos huérfanos.
-  Promover la integración entre grupos de investigación biomédica básica y clínica.
-  Desarrollar proyectos de cooperación en investigación que permitan la exploración de nuevas hipótesis científicas y desarrollos tecnológicos.
-  Demostrar el valor de la investigación en enfermedades raras.
-  Establecer iniciativas de colaboración con la industria farmacéutica y biotecnológica.

El CIBERER en la actualidad es un área del denominado CIBERISCI, que en 2015 englobó administrativamente a los CIBER existentes, y desarrolla 6 programas transversales (investigación – los llamados Pdl-, recursos humanos, divulgación, internacionalización, formación y aplicación del conocimiento). Los 62 grupos de investigación se distribuyen en 7 diferentes programas de investigación: medicina genética; medicina metabólica hereditaria; medicina mitocondrial y neuromuscular; medicina pediátrica y del desarrollo; patología neurosensorial; medicina endocrina y cáncer hereditario y síndromes relacionados. Además de los 62 grupos de investigación, hay 20 grupos clínicos vinculados, y todos trabajan en torno a estos programas. En total, ha recibido desde su creación hasta 2015 una financiación pública de 38,6 millones de euros (reduciéndose considerablemente desde 2009: de 7.590.012 a 4.905.860, manteniéndose estable desde 2013).

El CIBERER no es la única área del CIBER que se dedica a investigar las ER. Diversas áreas de este consorcio mantienen proyectos dirigidos a ER específicas de su especialidad, si bien el grueso de los trabajos de estas otras áreas no está orientado a las ER, como lo está en el caso del CIBERER.

En cuanto al presupuesto invertido en investigación, por su parte la Acción Estratégica en Salud, mecanismo de financiación de la investigación general en salud que desarrolla el ISCIII, ha venido financiando proyectos de investigación en todas sus convocatorias anuales. El porcentaje concreto de proyectos de Enfermedades Raras con respecto al total de proyectos financiados es del 7% desde 2008 hasta 2015, siendo especialmente destacables en Cataluña, Madrid y Andalucía, por orden de mayor número de proyectos financiados.

✿ EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

En cualquier caso, en el Estudio ENSERio I (2009), llevado a cabo desde FEDER se recoge que las personas con EPF consideran que desde las administraciones públicas se debería fomentar más la investigación, ya que muchas de ellas se sienten discriminadas por el hecho de tener una enfermedad rara y con poca demanda.

Teniendo en cuenta los datos de Orphanet, se concluye que a pesar de que la investigación de enfermedades raras es cada vez mayor (aproximadamente 5.000 proyectos de investigación en curso que cubren 2.000 patologías diferentes y 650 ensayos clínicos para más de 300 patologías), las actividades de investigación, la estabilidad de los registros o el desarrollo de Medicamentos Huérfanos se centran en un número notablemente reducido de enfermedades raras.

Entre las causas que preceden a estas dificultades, las personas con EPF señalan los pocos clínicos (en el 68% de las ocasiones), la falta de investigadores interesados (67%) o la falta de coordinación entre los diferentes especialistas implicados (52%). A ello debemos sumarle la necesidad de conocimientos apropiados o la dificultad para trasladar las ideas de pacientes a los y las profesionales en la materia. Sin embargo, a pesar de que las organizaciones se enfrentan a recursos insuficientes, el 37% de las organizaciones de pacientes han financiado proyectos de investigación en los últimos cinco años con el fin de dar respuesta a esta realidad.

Entre las prioridades establecidas en la materia por las asociaciones europeas en este campo, el 81% de ellas se sitúa en investigación básica, el 57% en terapéutica, el 56% en diagnóstico y el 54% en epidemiología de la enfermedad. Además, el 76% de las asociaciones también trabajan en el establecimiento de sinergias entre los pacientes, investigadores y médicos.

La investigación en enfermedades de baja prevalencia ha experimentado un crecimiento notable en la última década, a pesar de que hay un menor número de proyectos de investigación clínica y terapéutica en marcha en comparación con otras ramas de la medicina.

✿ LA IMPLICACIÓN DEL TEJIDO ASOCIATIVO

Tanto en Europa como en España, los avances en investigación en enfermedades raras han ido de la mano del trabajo del tejido asociativo. A día de hoy, el 43% de las asociaciones de FEDER afirman promover la investigación; una implicación que se hace visible desde el mismo momento en que ha sido **el impulso del conocimiento científico** lo que **les ha motivado a asociarse**.

Quien convive con una enfermedad rara **se convierte** ineludiblemente **en un paciente experto** desde el momento en que sospecha que algo no va bien, en que comienza su búsqueda hacia un diagnóstico y comparte su conocimiento con los profesionales sanitarios buscando hacia una atención adecuada. Quien convive con una enfermedad rara se convierte así en el mejor conocedor de la patología con la que convive, pasando de ser un paciente pasivo a un agente transformador que:

- ✿ **Informa:** Su formación en la enfermedad le ha llevado a ser **la fuente principal** de los bancos informativos con los que ha nutrido y nutre **el conocimiento**, cada vez mayor, de estas enfermedades. De forma paralela, los pacientes están trabajando por alimentar la profesionalización de sus entidades así como la de la sociedad en general y la de las diversas ramas sociosanitarias mediante ciclos formativos, encuentros, congresos o jornadas científicas en todos los niveles.

- ✿ **Registra:** Para facilitar el acceso a información actualizada tanto a las familias como a los agentes sanitarios, la participación voluntaria de los pacientes en los **registros** se ha configurado como una herramienta muy eficaz para la recogida de información y, consecuentemente, en el desarrollo de la investigación.
- ✿ **Recluta:** Resultado de estos registros, son los pacientes quienes se encargan de **identificar casos susceptibles de participar en los ensayos clínicos**, dejando de ser meros sujetos. De hecho, un 57% de las organizaciones europeas⁸ trabajan en ello, multiplicando el valor de las enfermedades raras ante la escasez de muestra.
- ✿ **Interviene:** Las asociaciones de pacientes han hecho que las enfermedades raras tengan un papel cada vez más presente en la agenda política y social, motivando su participación en comités y las medidas públicas que les afectan. Gracias a ello, han podido formar parte del **Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)**.
- ✿ **Financia:** Tan sólo el **25%** de los proyectos de investigación que **impulsan reciben fondos públicos**. Los datos también ponen de relieve que, la mayor parte de la financiación privada que reciben las asociaciones (cerca del 50%) provienen de sus actividades de captación, según la encuesta de necesidades del movimiento asociativo.

EL PAPEL DE FEDER

FEDER está trabajando actualmente en el impulso de la investigación en enfermedades poco frecuentes, bajo un enfoque integral y de Trabajo en Red. Investigación que venga de la mano de una coordinación entre todos los agentes implicados: administración, asociaciones, especialistas e industria farmacéutica y favorezca e incentive los mecanismos que la hagan sostenible y rentable.

✿ Fundación FEDER

Bajo esta perspectiva, FEDER comenzó a trabajar en la materia hace ya dos años, momento en el que reactivó su Fundación con tres objetivos claros:


- ✿ **Impulso a la actividad científica:** La primera de las líneas de acción de FEDER en la materia está enfocada al favorecimiento de las oportunidades de investigación. Para ello, nuestra metodología se basa en convocar anualmente ayudas directas para apoyar los proyectos de investigación de nuestras asociaciones.

En concreto, en 2017 se lleva a cabo la III Convocatoria de Ayudas a la Investigación de 10.000 cada una a un total de 3 proyectos. Además, este año y, como principal novedad, ha sido la Agencia Española para la Investigación quien ha llevado a cabo la evaluación científico-técnica de los proyectos presentados.

- ✿ **Alianzas estratégicas:** Aunar esfuerzos y aprovechar recursos es otro de los principales objetivos de FEDER en materia de investigación. Por eso, en lo que va de año, la Fundación FEDER ha consolidado alianzas con entidades que actualmente ya están trabajando en investigación para intercambiar conocimiento, abrir espacios colaborativos y servir de plataforma mediadora entre

⁸ Fuente: <http://sid.usal.es/idocs/F8/ART20651/mavris.pdf>

los distintos agentes que intervienen en la investigación en ER. Entre ellas, destacan la AEMPS, el CIBERER, CIMA o Rare Barometer.

-  **Recopilación de recursos:** Fruto de estas sinergias, y con la coordinación como bandera, el tercer pilar de Fundación FEDER en investigación es la recopilación de recursos para desarrollar un mapa de conocimiento. En concreto, FEDER ha apoyado y tomado parte en el desarrollo de jornadas de difusión como el encuentro con la AEMPS, que en 2017 alcanza su tercera edición.

SISTEMAS DE INFORMACIÓN

La elaboración de sistemas de información sobre enfermedades raras, tanto a nivel nacional como europeo, es uno de los instrumentos clave para organizar la vigilancia de estas patologías.

Estos sistemas suponen la recogida sistematizada y archivo ordenado de datos, que habrán de definirse con carácter previo, de manera que sirvan de soporte para generar información relevante para el conocimiento de las enfermedades raras y la toma de decisiones en torno a las mismas.

La Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud recoge en su documento que un elemento clave para mejorar el diagnóstico y la atención de las enfermedades raras es proporcionar y difundir información exacta en un formato adaptado a las necesidades de profesionales, personas con EPF y sus familias. Las iniciativas para paliar la necesidad de información y facilitar el acceso a la misma han sido diversas, tanto en el ámbito nacional como en el internacional.

Entre estas iniciativas pueden destacarse, a nivel nacional, la del IIER del Instituto de Salud Carlos III, surgida en diciembre de 2000, cuando publicó el primer Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español (SIERE) de acceso libre y gratuito, con información contrastada y con un lenguaje comprensible.

Fruto de este trabajo se publicó en 2004 la guía *Enfermedades Raras: un enfoque práctico*⁹, que tomó como base el trabajo desarrollado por el SIERE, cuyos contenidos están orientados a pacientes, familiares, profesionales sanitarios y demás agentes sociales implicados. Esta guía proporciona información acerca de unas 400 Enfermedades Raras, agrupadas según los grandes grupos de la Clasificación Internacional de Enfermedades novena edición (CIE-9), una descripción de las mismas que incluye signos y síntomas de la enfermedad, y un breve repaso de técnicas complementarias de diagnóstico así como de aspectos básicos preventivos, opciones terapéuticas, y genéticas, en los casos en que existan, incluyendo también información sobre medicamentos. Asimismo incluye información acerca de los recursos sociales disponibles y aspectos relacionados con la discapacidad e incorpora el inventario disponible de asociaciones de ayuda mutua y datos de localización de las mismas.

Por otra parte, conviene señalar que actualmente disponemos de una actualización en la Clasificación Internacional de Enfermedades, que tuvo lugar en 2016: CIE-10, tras 25 años de uso de la CIE-9-MC en España. El Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos, fuente original de dicha clasificación, decidió cambiar de clasificación, adoptando una modificación clínica de la CIE-10 dejando de actualizar la CIE-9-MC desde 2013.

⁹ Documento de referencia 07.

Tal y como afirmaba la Subdirectora General de Información Sanitaria e Innovación, Mercedes Alfaro Latorre, en el momento en el que se elaboró este Manual de Codificación: “El uso de una clasificación internacional de enfermedades, es la base necesaria para la normalización de la información clínica que conforma el Conjunto Mínimo Básico de datos (CMBD). En España, el grupo técnico que se encarga de consensuar las reglas que unifican los criterios de la codificación clínica es la Unidad Técnica de Codificación del SNS, integrada por expertos de todos los Servicios de Salud [...] En enero de 2016, ha entrado en vigor para la codificación clínica una nueva clasificación de diagnósticos y procedimientos, la CIE-10-ES. Esta nueva clasificación supone un importante cambio cualitativo y cuantitativo en la codificación clínica. Este cambio implica el aprendizaje y adopción de una nueva metodología para la codificación de diagnósticos y procedimientos. Facilitar dicho aprendizaje para garantizar la precisión y la exactitud en la asignación de códigos con la nueva clasificación ha sido el principal objetivo que se ha perseguido en la realización de este manual”¹⁰.

Este sistema de clasificación estandarizado y de utilización internacional permite, por tanto, que la información sanitaria recogida en los sistemas de información sanitaria sea manejable.

No obstante, el empleo de los sistemas de información sanitaria como fuentes de información para aumentar el conocimiento sobre ER y ayudar a la planificación del Sistema Nacional de Salud presenta una importante limitación: que no están orientados a las ER, sino a las enfermedades comunes y de mayor prevalencia. En la CIE-10, por ejemplo, no existe un capítulo específico para ER, sino que en cualquiera de los capítulos de la CIE es posible encuadrar diversas ER. Por otra parte, no todas las ER están recogidas expresamente en las diversas versiones de la CIE. Si una ER no figura específicamente en una lista de enfermedades, a efectos de los sistemas de información sanitaria es como si esa enfermedad no existiera, ya que no es posible, por ejemplo, contabilizar el número de pacientes que la padecen, ni la evolución temporal de dicha cifra, ni estudiar su distribución geográfica para determinar necesidades, costes sanitarios, etc. (ISCIII, 2016).

REGISTROS Y BIOBANCOS

Por otro lado, España participa en ERA-NET y en RD connect (coordinado desde UK). El Parc Científic de Barcelona participa en la creación de una plataforma integrada de conexión de registros, biobancos de datos genéticos, clínicos de bioinformática para la investigación en enfermedades Raras.

Hay grupos españoles en EUROFANCOLEN (proyecto europeo financiado en el 7º Programa Marco de la Unión Europea para el tratamiento hematológico de pacientes con anemia de Fanconi) liderado por el CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas) con participación del ICS (Institut Català de la Salut) y también hay grupos españoles en LEUKOTREAT (proyecto europeo fundado en el 7º Programa Marco por la Comisión Europea para el desarrollo de estrategias terapéuticas e investigación de la Leucodistrofia).

El CIBERER es socio y coordinador en EUCERD. Pero considera que todavía es necesario reforzar más y mejor la colaboración en investigación en enfermedades raras a través de EUROPEAN REFERENCE NETWORKS (Redes Europeas de Referencia).

Por otra parte, los retos para la investigación consisten en establecer y proporcionar acceso a datos y muestras biológicas armonizadas. En este sentido, los registros y los biobancos son plataformas esenciales de apoyo a la investigación y su puesta en marcha constituye una prioridad absoluta en el marco de la Investigación en enfermedades raras.

¹⁰ Documento de referencia 08.

No ajeno a estos objetivos, el ISCIII, a través de la labor que viene desarrollando el IIER, mantiene el Biobanco Nacional de Enfermedades Raras (BioNER) y el Registro Nacional de Enfermedades Raras, ambos internamente relacionados.

Registro Nacional de Enfermedades Raras.

El Registro Nacional de Enfermedades Raras, con sede en el IIER y puesto en marcha en 2015, proporciona a los usuarios información específica asociada a la ER por la que se han dado de alta, manteniendo así la filosofía del registro como un sistema de devolución de la información a pacientes y sus familiares. Está permitiendo además, un registro de base poblacional de gran utilidad para la planificación sanitaria y la investigación epidemiológica.

Es un registro de ámbito nacional que permite recoger información de todas las personas que han sido diagnosticadas de cualquiera de las enfermedades raras o de baja prevalencia.

El fichero del registro nacional de enfermedades raras, oficialmente denominado “Registro de Enfermedades Raras y Banco de Muestras”, fue declarado por el Instituto de Salud Carlos III ante la Agencia Nacional de Protección de Datos (AEPD) en el año 2005.

El principal objetivo de este registro consiste en promover y fomentar la investigación, contribuyendo al desarrollo de nuevos tratamientos, la mejora de la prevención, diagnóstico, pronóstico y calidad de vida en las personas con enfermedades poco frecuentes y sus familias. También forma parte de sus objetivos el aumentar el conocimiento de la situación de las personas con EPF, para la mejora de la planificación de los recursos socio-sanitarios, aplicando metodologías utilizadas en los registros de base poblacional y en los registros de pacientes.

FEDER y el Centro Estatal de Referencia para Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER) se han sumado a esta iniciativa del ISCIII-IIER promoviendo la participación en el registro y apoyando a estos en el procedimiento de inscripción, tanto de forma directa como a través de la utilización de herramientas desarrolladas ad hoc y ubicadas en CREER.

A día de hoy todas las CC.AA. tienen Orden o Decreto autonómico de Creación de Registro Autonómico de ER.

INDICADORES EUROPEOS

Cabe señalar la información recogida en documentos internacionales sobre objetivos y sus correspondientes indicadores para el seguimiento de su correcta implementación.

Destaca, entre ellos, el proyecto EUROPLAN, que establece una serie de indicadores generales para todos los Estados Miembro: EUROPLAN- INDICATORS (2008-2011)¹¹ y EUCERD RECOMMENDATIONS ON CORE INDICATORS FOR RARE DISEASE NATIONAL PLANS/STRATEGIES¹².

EUROPLAN (2008-2011)

Área 3- Investigación en enfermedades raras

- ✿ **Objetivo:** apoyar programas de investigación para ER.
- ✿ **Acción:** construcción de programas para la investigación en ER.

- 3.1. Los programas de investigación de enfermedades raras nacionales / regionales existentes.
- 3.2. Monitoreo del programa de investigación de enfermedades raras.
- 3.3. Número de proyectos de investigación de enfermedades raras aprobados por año (si es posible anualmente a partir del año anterior al comienzo del plan).
- 3.4. Ensayos clínicos financiados por organismos públicos.
- 3.5. E-RARE unión.
- 3.6. Incluidas las de salud pública y de investigación social, en el ámbito de las enfermedades raras.
- 3.7. Las plataformas de investigación y otras infraestructuras también están financiadas por el programa de investigación.

- ✿ **Objetivo:** contratación de jóvenes científicos.
- ✿ **Acción:** existencia de una política nacional para el apoyo de la contratación de jóvenes investigadores / científicos específicamente para ER.

- 3.8. Número de jóvenes científicos contratados cada año para trabajar específicamente en enfermedades raras.

- ✿ **Objetivo:** asegurar fondos para el programa de investigación.
- ✿ **Acción:** asignar fondos para el programa de investigación en ER.

¹¹ Documento de referencia **09**.

¹² Documento de referencia **10**.

3.9. Hay fondos públicos específicos asignados a la Investigación de enfermedades raras.

3.10. Fondos específicamente asignados para acciones / proyectos de investigación de ER por año desde que el plan comenzó.

EUCERD (2013)

CONOCIMIENTO, CLASIFICACIÓN / CODIFICACIÓN, REGISTROS E INVESTIGACIÓN

10. Existencia de una política nacional de desarrollo e implementación de guías de práctica clínica de enfermedades raras

11. Tipo de clasificación / codificación utilizada por el sistema sanitario

12. Existencia de una política nacional sobre registros o recopilación de datos sobre enfermedades raras.

13. Existencia de programas y / o proyectos de investigación en enfermedades raras en el país.

14. Participación en iniciativas de investigación, europeas e internacionales.

INDICADORES DE APOYO FINANCIERO (IMPLEMENTACIÓN DEL PLAN / ESTRATEGIA)

20. Fondos públicos específicos asignados a la investigación en ER.

21. Fondos públicos asignados específicamente para las acciones / proyectos de investigación de RD por año desde que el plan comenzó.

CONFERENCIAS EUROPLAN II Y III

En 2014 se elaboró el Segundo Informe de EUROPLAN (INFORME DEFINITIVO DE EUROPLAN II) ¹³

En el documento surgido de la Conferencia se refleja información de importante interés en el ámbito de la investigación clínica, básica y traslacional en enfermedades raras, identificando necesidades básicas y prioridades en este campo. En este sentido, recoge el documento, España se ha alineado con las directrices del Horizon 2020 y el IRDiRC.

Identifica como necesario que volvamos al menos a los niveles de financiación I+D+i como los que existían en el 2009. Afirma que se han perdido un 41%, entre recursos humanos y de investigación en general y que aún falta en la sociedad conocimiento de la importancia de la investigación.

También aboga por perseverar en el ámbito educativo y por la importancia de concienciar a los políticos, que establecen la financiación pública. También identifica carencias aún mayores en el campo de investigación en calidad, condiciones de vida e investigación social.

La investigación social, afirma, está más retrasada y está menos priorizada.

Otra necesidad que identifica como prioritaria es la promoción de programas específicos para captar jóvenes científicos para la investigación en enfermedades raras. CIBERER, convoca anualmente 10 becas lanzadera de duración de un año, para jóvenes investigadores que quieran iniciar su carrera en grupos CIBERER, es una excelente iniciativa, recoge, pero insuficiente.

En definitiva, EUROPLAN II (2014) establece los siguientes objetivos y recomendaciones para la línea estratégica de Investigación:

OBJETIVO

Mejorar la concienciación en investigación en calidad y condiciones de vida e investigación social en enfermedades raras, así como asegurar los fondos dedicados a este tipo de investigación.

RECOMENDACIONES

- ✿ Actualizar mapa de las ER y de los recursos para conocer las necesidades de las ER en España y los recursos de los que se disponen.
- ✿ Coordinación entre los grupos de trabajo.
- ✿ Fomentar el valor de la investigación en Salud y en la sociedad.
- ✿ Visibilizar en términos económicos lo que cuestan las ER.
- ✿ Unirse en la línea de investigación social y no hospitalaria que es Crónico-Care, investigación en Atención Primaria.
- ✿ Elaboración de diagnóstico en otras áreas como enfermedades crónicas cuyas herramientas (Agencias de evaluación tecnológica) sean útiles, creando grupos de investigación en sociología.

¹³ Documento de referencia **11**.

OBJETIVO

Adoptar medidas para la elaboración de estudios multicéntricos y establecer redes nacionales de referencia.

RECOMENDACIONES

- ✿ Fomentar ensayos clínicos en general.
- ✿ Diagnosticar en donde se realice la Investigación clínica en Enfermedades Raras.
- ✿ Favorecer la colaboración entre los centros de Referencia.

OBJETIVO

Establecer vínculos entre la investigación básica y traslacional y los centros de referencia.

Idear soluciones que permitan que los investigadores se puedan integrar en los servicios clínicos y que los clínicos puedan dedicar tiempo a la investigación sin comprometer su actividad.

RECOMENDACIONES

- ✿ Fomentar consorcios donde participan los agentes públicos/privados/clínicos, pacientes e investigadores.

OBJETIVO

Institucionalizar la participación de pacientes en la investigación, especialmente en Centros de Referencia.

RECOMENDACIONES

- ✿ Plantear un modelo de colaboración buscando una unidad intrínseca entre los clínicos, la asociación de pacientes y los investigadores. De esta forma se trabaja en unidades de una enfermedad rara, donde los pilares que soportan la unidad son médicos, pacientes e investigadores.
- ✿ Empoderamiento de los pacientes a través de sus entidades participando en el Consejo Asesor del CSUR.

OBJETIVO

Poner en marcha mecanismos para facilitar ensayos clínicos con poblaciones pequeñas en centros de referencia.

RECOMENDACIONES

- ✿ Generar registros de pacientes en los CSUR que estén conectados con otros centros de salud en una determinada enfermedad. Debe haber una implicación institucional.

En noviembre de 2017 tuvo lugar la **III CONFERENCIA EUROPLAN¹⁴ en España**, como una herramienta que buscaba profundizar en el estado de situación de España respecto a las recomendaciones europeas sobre el abordaje sociosanitario de las enfermedades raras y trabajar en el desarrollo de propuestas que se elevan a todos los países de la Unión Europea (UE).

Este proyecto abordó tres temáticas, para la que se configuraron tres grupos de trabajo, formados por expertos y expertas en enfermedades raras procedentes de la administración nacional y autonómica, profesionales sanitarios, sociedades científicas e industria.

Entre los tres temas que abordó, se encontraba la investigación en enfermedades raras, cuyo grupo de trabajo elaboró unos indicadores de seguimiento y evaluación de la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud y propuestas concretas para promover la mejora en este ámbito. **De esta manera la III Conferencia EUROPLAN, a través del trabajo de los grupos para las tres áreas, ha sido pionera en la elaboración de estos indicadores en España:**

INDICADOR

Fondos dinerarios (euros) destinados específicamente a proyectos para la investigación en enfermedades raras, en el ámbito biomédico, por cada 100.000 habitantes y año.

Fuentes de verificación:

- γ ISCIII: la comisión específica de ER y otros
- γ MINECO
- γ Privadas y otras (asociaciones, fundaciones, empresa privada...)

JUSTIFICACIÓN

La financiación destinada a investigación es fundamental, por lo que se necesita conocer la dotación existente a nivel público y privado, incluido el obtenido a través de entidades de pacientes.

La información obtenida hay que disgregarla por las fuentes de financiación. Cuando se trate de un estudio multicéntrico, se asignará a la Comunidad Autónoma en la que trabaja el investigador principal.

El criterio de definición de fondos destinados a investigación debe ser homogéneo, incluyendo sólo aquellos destinados específicamente al proyecto de investigación.

PROPUESTA

- ✿ Solicitar al MINECO y al ISCIII la identificación de los proyectos de investigación sobre ER financiados en la Acción Estratégica en Salud, más allá de aquellos que se identifican en la comisión específica de evaluación de proyectos de enfermedades raras.
- ✿ Impulsar un Registro centralizado de proyectos sociales y biomédicos de ER que permita una recogida de información similar en ambos tipos de proyectos.

¹⁴ Documento de referencia **12**.

INDICADOR

Número de investigaciones biomédicas o sociales publicadas sobre enfermedades raras en España, por año.

Fuentes de verificación:

γ MeSH de OrphaData

JUSTIFICACIÓN

La publicación de estudios e investigaciones, permite compartir la información y tener una imagen de la información que se comparte. Las publicaciones recogidas deberán pertenecer a revistas que tengan al menos ISSN. Se puede acudir al MeSH de OrphaData para recoger esta información, que además es importante que se desagregue por cuartil de factor de impacto para tener un conocimiento mayor de la relevancia de estas publicaciones. Actualmente no hay una dotación de recursos suficiente y específica para la obtención y el análisis de los datos extraídos de esta fuente.

PROPUESTA

✿ Disponer una dotación específica para la recogida de información necesaria para el cálculo de este indicador.

INDICADOR

Número de grupos de investigación que realizan investigación biomédica o social sobre ER, en España por año.

Fuentes de verificación:

γ MAPER del CIBERER y Orphanet

JUSTIFICACIÓN

Para conocer el número de grupos de trabajo vinculados a la investigación de ER, disponemos del MAPER del CIBERER. El MAPER incluye información de los proyectos de ER competitivos y activos en España que se recopilan por iniciativa y con los recursos propios del CIBERER. Se puede acudir también al Registro de Grupos de Investigación de Orphanet, pero en la actualidad responde a la voluntad de los grupos el hacer este registro, el seguimiento y la actualización del mismo.

PROPUESTA

✿ Solicitar que en las convocatorias de financiación los proyectos presentados incluyan un código de identificación de grupo de investigación otorgado por Orphanet. Este código de identificación sería gestionado por Orphanet y actualizado anualmente por el grupo de investigación. Se trata de que un organismo externo y de ámbito nacional mantenga un registro de grupos de investigación sobre ER.

INDICADOR

Número de ensayos clínicos en ER por Fases (I-IV) por cada 100.000 habitantes y año.

Fuentes de verificación:

- γ AEPMS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y
- γ EMA (European Medicines Agency)

JUSTIFICACIÓN:

Una parte importante de la investigación en ER son los ensayos clínicos para el desarrollo de tratamientos. La recogida de información debe ser tanto con el valor agregado como por Fases (I-IV).

PROPUESTA

- ✿ Incorporar también como fuente de verificación ClinicalTrials.gov y EudraCT si el REec de la AEMPS no recogiera las investigaciones que no desarrolla el investigador principal en España.

INDICADOR

Número de CC.AA. que tienen establecidas convocatorias autonómicas de financiación de proyectos de investigación en los que las enfermedades raras están entre las temáticas prioritarias, por año.

Fuentes de verificación:

- γ Responsables de la Estrategia de ER en cada Comunidad Autónoma.

JUSTIFICACIÓN:

Este indicador nace con vocación de ser temporal y responde a la necesidad de recoger la sensibilidad de la administración pública con las ER

PROPUESTA

Este indicador una vez alcanzado el 100% debería sustituirse por un análisis de la dotación específica de cada CC.AA. para financiar proyectos de investigación en ER, por cada 100.000 habitantes.

CUESTIONES a destacar

Existe dificultad para recoger información sobre investigación en España: dónde se está investigando, qué se está investigando y qué financiación se destina a esta investigación.

Es complejo poder dar una información general en este ámbito ya que está muy fragmentada, no hay recogida sistemática de la misma y no son homogéneos los criterios empleados para recogerla.

No obstante, es patente la necesidad de disponer de esta información para optimizar recursos, compartirla y que llegue a los pacientes y a la sociedad.

Los indicadores seleccionados son los definidos como prioritarios, si bien es importante destacar que hay otras cuestiones que poder ir incorporando en fases futuras.

CONCLUSIONES

Dado que la información propuesta en los indicadores no está disponible de forma inmediata, es necesario un proceso de búsqueda, elaboración y análisis, así como establecer criterios uniformes y objetivos, un calendario de trabajo y una dotación de recursos. Es necesaria la creación de una estructura específica que lleve a cabo esta actuación, que podría asemejarse al modelo ya citado en la Estrategia (modelo Organización Nacional de Trasplantes)

Se trata de la creación de una entidad dotada de recursos específicos, para que se encargue de la recogida de información, monitorización y seguimiento de los indicadores de investigación.

A través del trabajo que realice esta entidad se podrán obtener estos indicadores y evaluar si se ha alcanzado los objetivos propuestos. Asimismo será necesario explorar nuevos indicadores que tengan en cuenta la participación de los pacientes en investigación.

INVESTIGACIÓN SOCIAL

Tal y como se afirmaba anteriormente en el Informe definitivo de EUROPLAN II, de 2014, la investigación social está más retrasada y está menos priorizada que la clínica.

La investigación social no se contempla como apartado específico en la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud y tampoco entre los organismos internacionales anteriormente señalados. Esto es, no existe un plan oficial específico en la materia de investigación social de las enfermedades raras, a diferencia de en la investigación clínica.

En España, destaca la iniciativa de FEDER, con la creación del Observatorio Sobre Enfermedades Raras (OBSER), que tiene como objetivo principal generar y compartir conocimiento sobre enfermedades raras, en distintos ámbitos (sanitario, educativo, laboral, movimiento asociativo, discapacidad y dependencia, económico...).

Entre las acciones que desarrolla el Observatorio figuran:

- ✿ Elaborar contenidos especializados y de interés sobre enfermedades raras.
- ✿ Desarrollar un banco de recursos de información especializada en enfermedades raras accesible al público.
- ✿ Recoger y analizar la información disponible sobre la situación general de las personas con enfermedades poco frecuentes desde diferentes fuentes nacionales e internacionales.
- ✿ Formular recomendaciones y propuestas tendentes a mejorar indicadores y sistemas de información relacionados con las personas con enfermedades poco frecuentes.
- ✿ Recoger información sobre medidas y actividades que pongan en marcha las Administraciones Públicas en materia de enfermedades raras.
- ✿ Detectar iniciativas de carácter innovador sobre la mejora de la calidad de vida de las personas con enfermedades poco frecuentes.

La primera iniciativa para realizar una aproximación sistemática, exhaustiva y rigurosa a la situación de las personas con EPF en España, más allá de sus condiciones y necesidades puramente sanitarias, fue el trabajo que llevó por título *Enfermedades raras: Situación y demandas sociosanitarias*, del IMSERSO, en 2001¹⁵. Esta investigación establece, de hecho, la estructura básica de los que se han realizado posteriormente, fundamentalmente los estudios ENSERio. La especificidad de aquella investigación, sin embargo, radica en que su aproximación es estrictamente cualitativa, es decir, no se basó para sus análisis en técnicas cuantitativas como la encuesta o el análisis de las mediciones ya existentes, sino que trabajó directamente sobre el ámbito de las opiniones, percepciones, recuerdos y expectativas de los agentes sociales implicados, principalmente personas con EPF y sus familiares, así como profesionales sociosanitarios. Para ello, se recogieron cuatro historias de vida y se realizaron seis grupos de discusión, cuatro entrevistas en profundidad y ocho entrevistas abiertas.

En el estudio ya se señalaban las principales dificultades para la obtención del diagnóstico y la importancia de la comunicación entre profesionales sanitarios y familias/pacientes, así como el impacto de la comunicación del diagnóstico. Se señalaban, además, los obstáculos para el acceso a especialistas y a los productos sanitarios y a aspectos colaterales del tratamiento como la estimulación

¹⁵ Documento de referencia **13**.

precoz, la fisioterapia o el apoyo psicológico. Finalmente, indicaba las principales consecuencias de estas enfermedades en los distintos ámbitos.

En el 2009 se publica el *Estudio ENSERio sobre Necesidades Socio-sanitarias de las personas con Enfermedades Raras*, con la colaboración del CREER (Centro de Referencia Estatal en Enfermedades Raras), que consisten en investigaciones que identifican las necesidades y demandas socio-sanitarias del colectivo.

El Estudio ENSERio¹⁶, además, se ha convertido en la investigación más referenciada en España en lo que a enfermedades poco frecuentes se refiere. Actualmente, se ha llevado a cabo su actualización, durante el año 2017, con información adicional y un mayor número de personas investigadas y cuyos resultados se publicarán en 2018.

Tras analizar la realidad de las personas con enfermedades poco frecuentes en España, el Estudio ENSERio I (2009) elaboraba las siguientes recomendaciones:

- ✿ **Avanzar en la detección y tratamiento precoz como mecanismo de prevención**, para reducir la posibilidad de consecuencias graves que resultan evitables en el corto plazo. En este ámbito es fundamental la unificación de las pruebas genéticas entre diferentes comunidades, cuyo catálogo ha de ser revisado periódicamente.
- ✿ **Facilitar el acceso a los recursos especializados**. Una vez que las familias identifican servicios o profesionales realmente capacitados para intervenir en el diagnóstico y tratamiento de las personas con EPF, encuentran múltiples dificultades para acceder a ellos. Estas dificultades se relacionan con la dispersión geográfica y las trabas burocráticas principalmente, por lo que resulta necesario desmontar las barreras administrativas, sobre todo entre Comunidades Autónomas, para la atención a personas ajenas al sistema regional de salud. En el medio rural, las dificultades de acceso a recursos (sobre todo especializados) se incrementan.
- ✿ **Mejorar el registro e intercambio de información entre personas con EPF y familiares y los y las profesionales**. Las personas con EPF y sus familias precisan sistemas de control de información válidos y reconocibles entre diferentes especialistas, de forma que no tengan que “empezar de cero” cuando acuden a un nuevo servicio o se produce un cambio del profesional que les atiende. De igual manera, es preciso incorporar la información que las familias cuidadoras disponen sobre su experiencia en la relación y apoyo a la persona con EPF, así como poner a su disposición la información contenida en la historia clínica.
- ✿ **Ampliar la cobertura de los tratamientos**. La atención a una persona con EPF puede requerir la aplicación de muchos recursos, más allá de los farmacológicos. Independientemente de si los medicamentos son financiados total o parcialmente (lo cual suponen un coste muy alto para muchas familias), el tratamiento adecuado a muchas personas requiere la adquisición de otros materiales, servicios y recursos que no están financiados, por lo que se hace necesario contemplar el reembolso de los mismos. Para ello, es indispensable una regulación normativa que garantice el acceso como derecho fundamental, así como medidas eficaces para que esa cobertura se haga efectiva.
- ✿ **Incorporar criterios de especificidad en el diseño de los servicios de apoyo**. Determinadas características de las enfermedades raras implican necesidades o servicios de apoyo muy concretos que, aunque existen, en ocasiones no se puede acceder por cuestiones formales de diseño de los servicios o no contemplar limitaciones en la actividad muy específicas de algunas enfermedades raras. Resulta recomendable flexibilizar y adaptar estos mecanismos, por ejemplo en los servicios de valoración de la discapacidad o de la incapacidad laboral.

¹⁶ Documento de referencia **14**

- ✿ **Atención integral en educación, con los apoyos necesarios dentro y fuera del entorno escolar.** Las personas con enfermedades poco frecuentes precisan de una adaptación de los recursos educativos que les permitan acceder a estos servicios en igualdad de oportunidades. Las adaptaciones precisas para su escolarización trascienden en muchos casos de las meramente curriculares: eliminación de barreras, disposición de profesionales de apoyo, adaptación de horarios y exámenes. Asimismo, debería extenderse la aplicación de los apoyos al ámbito doméstico, para favorecer el mejor seguimiento de los cursos escolares.
- ✿ **Incorporar la perspectiva de género en el apoyo a las personas con enfermedades poco frecuentes.** La principal carga de atención a personas con EPF muy dependientes recae sobre las mujeres, que ven así perjudicadas sus posibilidades de desarrollo personal, social y laboral. Un diseño adecuado de los mecanismos de apoyo en el ámbito familiar, así como de los recursos sociales destinados a ello, deben contemplar actuaciones destinadas a cambiar esta realidad.
- ✿ **Mejorar la información sobre el Sistema de Atención a la Dependencia.** Los servicios de apoyo a personas en situación de dependencia que prevé la Ley 39/2009 pueden ser de gran utilidad para las personas con enfermedades poco frecuentes y sus familias, por lo que resulta pertinente realizar actividades de información sobre los mecanismos de la Ley y los requisitos y trámites necesarios para acceder a sus servicios, principalmente de ayuda domiciliaria, así como agilizar los procesos de tramitación de la prestación, sobre todo los que van desde la valoración de la situación de dependencia a la recepción de un servicio o prestación.
- ✿ **Identificar servicios, centros y profesionales de referencia:** Las enfermedades raras en general son problemas complejos, de difícil solución desde recursos de atención general y primaria. A su vez el aislamiento y dispersión de los recursos especializados en estas enfermedades perjudica la adquisición de un diagnóstico adecuado. Es pertinente, por tanto, establecer una red de recursos y profesionales especializados, que cuente con la difusión adecuada entre los Servicios Sanitarios, Educativos, Sociales y Jurídicos, y que posibiliten una cobertura garantizada y eficaz en todo el Estado.
- ✿ **Establecer pautas protocolizadas y sistemáticas de coordinación entre sistemas y servicios para la actuación con las enfermedades raras:** Esta necesidad aparece en todos los sectores, ya sea para resolver un problema sanitario, educativo o social. Es necesario, en consecuencia, invertir esfuerzo en mejorar los sistemas de transmisión de información entre instituciones (expedientes, tratamientos, necesidades, etc.) y desarrollar protocolos de actuación en cada uno de los sistemas donde potencialmente es posible recibir demandas de atención a personas con EPF o sus familias. Si bien es imposible hacerlo específicamente por cada enfermedad, sería importante el diseño de procedimientos estandarizados para enfermedades raras que compartan signos y síntomas comunes. Para ello, una buena clasificación por grupos de enfermedad puede ser la realizada en el Informe del Senado (2007) y que se ha utilizado en este estudio, aun admitiendo que hay enfermedades que pueden estar indistintamente en dos o más grupos al mismo tiempo.
- ✿ **Reforzar los servicios de apoyo psicológico y emocional a las personas cuidadoras:** Para todas las familias en cuyo seno aparece la condición de discapacidad, se presenta un duro e inesperado reto que afrontar, especialmente en las familias de personas con enfermedades poco frecuentes, en las que se une el mayor desconocimiento e incompreensión. Parece pertinente promover, desde servicios especializados, la puesta en marcha de programas sistemáticos y evaluables de intervención y asesoramiento psicológico que ayuden a las familias cuidadoras a administrar la tensión, reducir el estrés y a aprender a cuidar de sí mismos y mismas. El papel de las asociaciones en esta dirección reduce significativamente esos niveles de malestar emocional y estrés.
- ✿ **Generalizar la formación e información sobre las enfermedades raras y las pautas más apropiadas de relación y atención:** Como en cualquier discapacidad grave, la formación de profesionales, así como la información y sensibilidad de la sociedad son elementos necesarios, que redundan en una mejor comprensión de los problemas, en la búsqueda de soluciones

compartidas y en el logro de una sociedad más justa y comprensiva de los problemas que son parte de todos, bajo criterios inequívocos y consensuados de justicia social.








- ✿ **Fortalecer el movimiento asociativo.** La creación y desarrollo de asociaciones se muestra como un instrumento eficaz de apoyo a las personas con EPF y sus familias. Dada las especiales características de baja incidencia y dispersión de las mismas, además de la asociación en base a diagnósticos, es recomendable la búsqueda de elementos comunes en cuanto a situación y necesidades que permitan a las asociaciones una mayor dimensión en cuanto a número de asociados, estabilidad y recursos disponibles. El fortalecimiento de FEDER, como aglutinador de esas asociaciones, se antoja fundamental.
- ✿ **Generar iniciativas de atención a la problemática de pacientes aislados,** ya sea “conectándolos” con redes de pacientes a nivel internacional o facilitando el contacto y la derivación a especialistas de patologías similares, reforzando la atención por grupos de enfermedad más que por enfermedades específicas, tal y como se ha proyectado a la hora de alumbrar los Centros de Referencia a través de la Estrategia Nacional de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud.
- ✿ **Mejorar los canales de transmisión de información, tratamiento y prescripciones** desde profesionales médicos ajenos al sistema sanitario, pero con acreditada experiencia en la enfermedad, generalmente vinculados a asociaciones de pacientes o a centros o servicios de referencia a nivel privado, para que se hagan en condiciones de transparencia y de coordinación y complementariedad con los recursos del sistema público de sanidad.
- ✿ **Prevenir la inactividad laboral** mediante la flexibilización de los horarios, la adaptación de las condiciones laborales y de la ubicación del puesto de trabajo. Para contar con oportunidades reales de acceso al empleo, es preciso avanzar en adaptaciones en los puestos, así como medidas que flexibilicen las condiciones laborales (horario, calendario laboral...) en orden a las necesidades específicas del colectivo.
- ✿ **Adaptar los recursos de apoyo a las necesidades específicas del hogar,** para minimizar el impacto en el presupuesto familiar, no sólo por el incremento del gasto, sino también por la reducción de ingresos que se deriva de las reducciones de jornada laboral o el abandono de total del empleo para atender dichas necesidades.
- ✿ **Facilitar procesos de baja en enfermedades con sintomatología no visible o difícil de contrastar,** mediante protocolos o certificaciones sanitarios reconocidos en todo el Sistema Nacional de Salud (y principalmente, para su uso en la Atención Primaria, que son las que dispensan las bajas laborales).
- ✿ **Mejorar la información sobre financiación** de adaptaciones en el hogar que en general son desconocidas o poco accesibles para la población con necesidades de apoyo graves y/o repentinas. Una parte importante de la población con EPF no dispone de las adaptaciones que necesita en su hogar.
- ✿ **Garantizar, generalizar y hacer permanentes los tratamientos de rehabilitación** relacionados con mejoras en la calidad de vida de pacientes con enfermedades poco frecuentes.
- ✿ **Establecer mecanismos efectivos de garantía de derechos en el uso de los servicios públicos,** sin menoscabo de la condición especial de discapacidad y enfermedad de las personas con EPF.
- ✿ **Fomentar iniciativas de sensibilización social e información pública sobre enfermedades raras,** que luchen contra el desconocimiento y la incomprensión generadoras en última instancia de la discriminación y el aislamiento de las personas con EPF.

En el plano educativo, además, destacan iniciativas como INKLUNI *La innovación escolar desde la perspectiva de personas con enfermedades raras en el País Vasco: Historias de vida, prácticas escolares, necesidades del sistema educativo y propuestas de mejora para una escuela y sociedad inclusiva*¹⁷, de 2015. Se trata de un Informe elaborado a partir de las historias de vida recogidas en

¹⁷ Documento de referencia 15.

diversos proyectos y programas de intervención y atención directa a personas con EPF y familiares llevados a cabo desde FEDER País Vasco. Tiene como objetivo fomentar y mejorar la inclusión del alumnado con enfermedades poco frecuentes así como mejorar los protocolos para una eficiente acogida y atención a sus necesidades en la escuela.

Entre sus recomendaciones generales, destacan:

-  Involucrar a los centros en procesos de mejora y de cambio orientados hacia la inclusión educativa desde una perspectiva global, sistémica y multinivel.
-  Elaborar propuestas en los diferentes centros que partan de las voces de los agentes implicados, que se les implique en los procesos y que sean el motor del cambio.
-  Construir espacios sociales accesibles para todo el alumnado, física y socialmente.
-  Fomentar políticas de comunicación.
-  Impulsar una adecuada coordinación, mayor información y mayor accesibilidad de los servicios del entorno, así como redes de apoyo. La coordinación, va más allá del mero intercambio de información sobre la persona, pues conocer al niño o a la niña y a la familia no basta, hay que conocerles mucho mejor, es decir conocer y partir de sus necesidades, saber sus potencialidades, conocer sus fortalezas, las motivaciones, frustraciones, los intereses, etc. y desde aquí empezar a avanzar. Dicho en otras palabras, implica tener una visión más global de la situación de la persona y de su familia y del contexto donde se producen las interacciones, y sobre todo, contar con ellas.
-  Coordinación de una Red Educativa en la que el alumnado esté adscrito necesariamente como garantía de ciudadanía, con la de la Salud que sería garantía de supervivencia en algunos casos.
-  Fomentar el asociacionismo entre familias como lugar de encuentro donde poder compartir, aprender, reivindicar las diferentes necesidades, recorridos, sentimientos, dudas, opciones y vivencias del día a día.

Finalmente, en el plano laboral, destaca el Informe de la Fundación ADECCO (2016)¹⁸ que, en colaboración con FEDER, llevó a cabo sobre enfermedades raras y empleo a través de una encuesta a 200 personas con una enfermedad poco frecuente, 100 de ellos padres y madres con algún hijo o hija con patología poco frecuente.

En este Informe señalaba que el 65% de las personas con enfermedades poco frecuentes en edad laboral se encuentran desempleadas. Además, señalaba el Informe, aunque más de la mitad (55%) espera encontrar una ocupación en el futuro, un importante 45% no confía en hacerlo, ya sea por inconvenientes específicos de su enfermedad (elevado grado de afectación, dolores crónicos, etc.), o por prejuicios asentados en las empresas, que ven como un impedimento para acceder a un puesto de trabajo.

Asimismo, añadía que un 87% se mostraba de acuerdo con que las personas con enfermedades poco frecuentes sólo tienen voz dentro del movimiento asociativo, opinando, en un 90% de los casos, que las empresas todavía no estaban preparadas para integrar a personas con estas patologías. En la misma línea, un 79% seguía sintiendo un rechazo social que se traducía en el plano laboral, donde el prejuicio y el estereotipo eran los principales desencadenantes de la discriminación, para un 89%. Por último, sólo un 38% tenía una opinión favorable sobre la integración del colectivo: un mayoritario 62% pensaba que las personas con enfermedades poco frecuentes no estaban aumentando su presencia y peso en la vida social y laboral.

¹⁸ Documento de referencia **16**.

Además, el Informe señalaba que 7 de cada 10 padres y madres habían tenido que dejar de trabajar o reducir su jornada para atender a su familiar.

FEDER proponía, entonces:

- ✿ El incremento de ayudas a empleadores y empleadoras.
- ✿ Nuevos mecanismos de conciliación.
- ✿ Aplicación de subsidios compensatorios por bajas laborales.
- ✿ Flexibilización de horarios, adaptación de las condiciones laborales y de la ubicación del puesto de trabajo.
- ✿ Que las bajas laborales no computen y el empleador o empleadora pueda compensarlas como ocurre con las bajas por maternidad.
- ✿ Que se concedan ayudas al empleador o empleadora, que efectivamente promueva la flexibilización en los horarios o el desempeño del mismo de forma telemática.
- ✿ Que se articulen nuevos mecanismos de conciliación de la vida laboral y familiar para proteger específicamente a las personas con enfermedad poco frecuente y a sus familiares, como por ejemplo, el desempeño del trabajo de forma telemática.
- ✿ Que el subsidio que compensa la pérdida de ingresos que tienen las personas progenitoras trabajadoras, que reducen su jornada de trabajo y su salario para cuidar del o la menor a su cargo, con una enfermedad grave no se extinga automáticamente cuando cumpla 18 años, sino que sea revisable de forma que el subsidio pueda prolongarse cuando las circunstancias que lo motivaron no hayan variado.

Señalaba, además, la importancia del teletrabajo como asignatura pendiente, ya que, como indicaba el Informe, seguía sin ser una opción factible para muchas empresas, a pesar de las ventajas y beneficios que podría conllevar tanto para el trabajador con enfermedad poco frecuente, como para la empresa. Afirmaba el Informe que la cultura del *presentismo* no debe ser la única fórmula en una sociedad madura que persigue al igualdad de oportunidades.

DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Documento de referencia 01	ESTRATEGIA DE ENFERMEDADES RARAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD, Actualización 2014	http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf
Documento de referencia 02	COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSEJO, AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL EUROPEO Y AL COMITÉ DE LAS REGIONES, 2008. LAS ENFERMEDADES RARAS: UN RETO PARA EUROPA	https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
Documento de referencia 03	RECOMENDACIÓN DEL CONSEJO RELATIVA A UNA ACCIÓN EN EL ÁMBITO DE LAS ENFERMEDADES RARAS, 2014	http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:ES:PDF
Documento de referencia 04	INFORME SOBRE LA SITUACIÓN DE LAS ACTIVIDADES SOBRE ENFERMEDADES RARAS EN EUROPA, 2014	https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_es.pdf
Documento de referencia 05	RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE EXPERTOS DE LA COMISIÓN SOBRE ENFERMEDADES RARAS, 2016	https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/recommendations_socialservices_policies_en.pdf
Documento de referencia 06	POSICIONAMIENTO DE EURORDIS EN INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS, 2012	https://www.eurordis.org/sites/default/files/EURORDIS_Rapport_Research_2012.pdf
Documento de referencia 07	ENFERMEDADES RARAS: UN ENFOQUE PRÁCTICO, 2004	http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/10/2012-ef90883d23
Documento de referencia 08	MANUAL DE CODIFICACIÓN CIE-10-ES Diagnósticos, 2016	http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Diagnost_CIE10ES_2017.pdf
Documento de referencia 09	EUROPLAN-INDICATORS, 2008-2011	http://www.europlanproject.eu/Resources/docs/2008-2011_3.EuroplanIndicators.pdf
Documento de referencia 10	EUCERD RECOMMENDATIONS ON CORE INDICATORS FOR RARE DISEASE NATIONAL PLANS/STRATEGIES, 2013	http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_Indicators_adopted.pdf
Documento de referencia 11	INFORME DEFINITIVO DE EUROPLAN II, 2014	https://enfermedades-raras.org/images/feder/Documentos_ultimas_noticias/EUROPLAN_II_Informe_definitivo.pdf
Documento de referencia 12	INFORME III CONFERENCIA EUROPLAN EN ESPAÑA, 2017	https://enfermedades-raras.org/images/Final_Report_RD_ACTION_EUROPLAN_Workshop_espaol_FINAL.pdf
Documento de	ENFERMEDADES RARAS: SITUACIÓN Y DEMANDAS	http://www.siis.net/docum

referencia 13	SOCIOSANITARIAS, DEL IMSERSO, 2001	https://www.feder.org/entidades/113568-Enfermedades%20raras.pdf
Documento de referencia 14	ESTUDIO ENSERio. ESTUDIO SOBRE SITUACIÓN DE NECESIDADES SOCIO-SANITARIAS DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA, 2009	https://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio.pdf
Documento de referencia 15	INKLUNI: LA INNOVACIÓN ESCOLAR DESDE LA PERSPECTIVA DE PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS EN EL PAÍS VASCO	http://www.fmfspain.com/wp-content/uploads/2015/11/La-Innovaci%C3%B3n-escolar-Enfermedades-Raras-INKLUNI-Feder.pdf
Documento de referencia 16	ESTUDIO SOBRE EL ACCESO AL EMPLEO DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS, 2016	https://www.enfermedades-raras.org/index.php/actualidad/2629-la-fundacion-adecco-y-feder-elaboraran-un-estudio-sobre-el-acceso-al-empleo-de-las-personas-con-enfermedades-raras