



INNOVAR ES...

# La innovación frente a las enfermedades raras



Una conversación con **NICOLÁS LINARES**, Executive Director de Ultragenyx México y **DAVID LÓPEZ**, Country Managing Director de Biomarin Pharmaceuticals México.

Las enfermedades raras son un grupo de alrededor de 7,000 padecimientos –algunos estimados indican que podrían ser más de 10,000– que tienen diversas causas y complicaciones de mayor o menor magnitud. Aunque se han hecho avances en décadas recientes, la mayor parte de las enfermedades raras no tiene tratamiento.

La experiencia de dos compañías que se han especializado en desarrollar tratamientos para algunas enfermedades raras permite entender los retos científicos, médicos y regulatorios que ese desarrollo implica, y también a vislumbrar los caminos por donde la innovación puede avanzar en beneficio de quienes viven con una enfermedad rara.

### **¿Cuál es el panorama de las enfermedades raras a nivel mundial?**

**Nicolás Linares (NL):** Por definición, una enfermedad rara es una que le da a pocos pacientes. Alrededor del 80% tienen su origen en afectaciones genéticas, y principalmente se manifiestan en las edades pediátricas. Aunque tienen baja prevalencia, cuando empezamos a sumar las diferentes enfermedades, tenemos que un número no menor de pacientes pueden llegar a tener algún tipo de enfermedad rara.

Se estima que, en Estados Unidos, la carga económica de las enfermedades raras en 2019 estuvo cerca de un millón de millones de dólares, del cual alrededor de 437 mil millones son costos indirectos,

como la pérdida de productividad, discapacidad, el costo para las personas que no pueden tener un trabajo por cumplir el rol de cuidadores.

Durante mucho tiempo, los médicos no sabían diagnosticarlas porque eran un capítulo remoto por ahí en la clase de genética de segundo grado de medicina. Los gobiernos tampoco le han dado mucha importancia al desarrollo de tratamientos o diagnósticos.

### **¿Cuáles son los obstáculos en el diagnóstico de este tipo de enfermedades?**

**NL:** El diagnóstico de estas enfermedades es complejo. En promedio tarda un mínimo de 7 años, y puede llegar hasta 30 en algunas patologías. Los pacientes pasan por un promedio de 15 especialistas antes de llegar al diagnóstico preciso. Muchas veces se requieren pruebas especializadas que no están disponibles en los sistemas de salud o son costosas. Desde la industria farmacéutica hemos ayudado a ofrecer programas de diagnóstico para empezar a cerrar esa brecha.

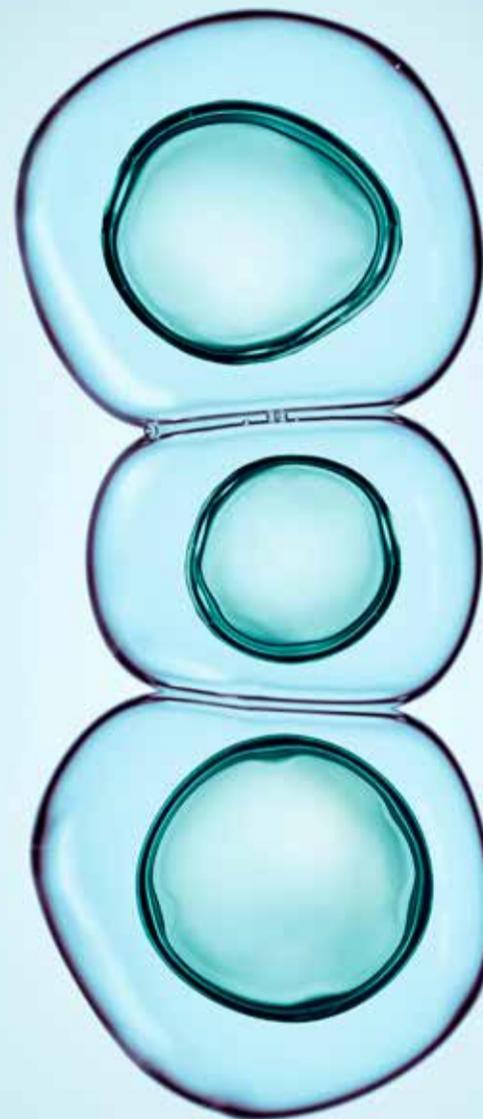
**David López (DL):** Pero de nada sirve tener una estructura de diagnóstico, de laboratorios, de nada sirve tener incluso acceso, si el médico no sabe identificar las enfermedades. Una cosa que ha sido crucial para cambiar esto ha sido el tremendo despliegue que ha hecho la industria biofarmacéutica para educar a los médicos. Lamentablemente,

a muchos médicos no les dan en su formación los elementos necesarios para diagnosticar enfermedades raras.

**NL:** Hay mucho desconocimiento de cómo hacer una contrarreferencia y una referencia a alguien que puede hacer unos estudios muchos más profundos. En consecuencia, en el primer nivel, en pediatría, en medicina general, muchos pacientes se quedan sin un diagnóstico y no avanzan por el camino de la subespecialidad, que puede llevarlos a un diagnóstico preciso. Pero ya empieza a haber conocimiento generado. Hace 20 años, por ejemplo, ibas a donde un hematólogo a hablarle sobre la Enfermedad de Gaucher, y decía: "¿eso cómo se diagnostica?". Esta enfermedad fue una de las primeras que recibió atención, y hoy en día tú hablas con un hematólogo recién salido de la carrera y muy probablemente ya sabe lo que es Gaucher, ya ha diagnosticado un paciente y ya sabe cuáles son los tratamientos.

**¿Qué es la Orphan Drug Act?  
¿Qué importancia tuvo en la historia del desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades huérfanas y cómo ha adaptado sus lecciones México?**

**NL:** La Orphan Drug Act, promulgada en Estados Unidos en 1983, es una ley que fue impulsada principalmente por las comunidades de pacientes, con el fin de que hubiera incentivos reales



Los medicamentos para enfermedades raras son moléculas complejas de las cuales se producen lotes pequeños, por lo que representan retos adicionales.

para que la industria farmacéutica y la academia empezaran a desarrollar tratamientos para este tipo de enfermedades. Los medicamentos para enfermedades raras, conocidos como medicamentos huérfanos, son moléculas complejas, producciones celulares, de los cuales se producen lotes pequeños. Todo esto representa retos adicionales.

Con la Orphan Drug Act se abrió la posibilidad de que las empresas hicieran los estudios en grupos pequeños y, una vez otorgada la autorización, siguieran observando a esa comunidad de pacientes y retroalimentando el estudio de post mercadeo. Además, contempla ventajas en impuestos y un proceso de aprobación un poco más rápido que el de un medicamento normal. A raíz de esta ley, la industria farmacéutica encontró condiciones favorables para invertir, y se generó una sinergia muy importante entre academia e industria privada para sacar adelante las primeras enzimas y empezar a ofrecer sus soluciones a los pacientes.

**DL:** La Cofepris ha entendido bien el espíritu de la Orphan Drug Act, lo ha trasladado a México, y lo ha heredado de gestión en gestión. Hoy es posible traer medicamentos sin estudios locales y con empaque internacional, entre otras flexibilidades. Pero todas estas buenas acciones aun están desagregadas en oficios y comunicados, ha faltado articular una verdadera legislación en esta materia.

### **¿Cuáles son las dificultades de hacer ensayos clínicos de tratamientos para este tipo de enfermedades?**

**DL:** Para empezar, el reclutamiento. Son enfermedades que afectan a muy pocas personas, de modo que el primer desafío es identificar a los pacientes. Y una vez reunidos, un problema es el abandono. Estas terapias requieren disciplina, porque implican acudir regularmente a recibir la infusión del medicamento por tiempos largos. Es una complicación mantener a 20 o 25 pacientes cada semana yendo al hospital. En un ensayo clínico en el que participan, digamos, mil personas, y se van 80, todavía te queda una cantidad muy importante. Pero si tienes 20 y se te van 8, queda un estudio muy pequeño, lo cual no ayuda desde el punto de vista estadístico.

**NL:** Esta complejidad de los ensayos clínicos se puede ver como una oportunidad para que haya investigación y desarrollo directamente en México, que es un país enorme, con una variabilidad genética impresionante y puede ser un gran protagonista en los estudios clínicos en ese tipo de patologías.

### **En México se reconocen solo 20 enfermedades raras de las cerca de 7,000 existentes. ¿Se trabaja para ampliar esa lista?**

**DL:** La lista actual de enfermedades raras que se reconocen en México

se hizo con el criterio de incluir las enfermedades de las que se tenían registrados pacientes en terapia, con medicamentos autorizados y con una guía terapéutica. Creo que en años recientes se ha creado mucha más conciencia alrededor del tema. En 2017 se creó la Comisión para la Atención, Registro y Seguimiento de Enfermedades Raras y ese mismo año se reconocieron 14 enfermedades. En 2018 se hizo una última actualización para sumar seis enfermedades más. Ahora se trabaja en el Registro Nacional de Enfermedades Raras, porque claramente no existen solo 20.

**NL:** Hasta el momento, el Registro Nacional de Enfermedades Raras se vislumbra como un censo, a partir del cual el Consejo de Salubridad General podrá tomar la temperatura de cuáles otras enfermedades realmente impactan, tienen pacientes, comunidades de pacientes, y sobre eso empieza a construir una nueva versión del listado de Enfermedades Raras reconocidas. Pero la lista actual es solo una lista, no tiene efectos puntuales y no sabemos todavía hacia dónde vaya.

**DL:** Por ahora no tiene nada que ver con el acceso ni con las condiciones para los pacientes, pero nos interesaría que así fuera. Ojalá sirviera para que el gobierno y los legisladores definieran una partida presupuestal o algún tipo de beneficios.

## **¿A qué situaciones se puede enfrentar una persona que tiene una enfermedad rara y que pasa años en espera de tener acceso al tratamiento que necesita?**

**NL:** El 30% de los pacientes que tienen una enfermedad rara no llegan a ver su quinto cumpleaños. Muchas enfermedades son progresivas, incapacitantes. El desarrollo varía según la enfermedad de la que se trate, pero es una carrera contra el tiempo, cuyo tratamiento oportuno y temprano puede marcar un cambio radical en el curso de la enfermedad, o evitar una cantidad de daño hacia adelante.

**DL:** Las demoras también tienen un impacto social. En el caso de la enfermedad de Morquio, un paciente que espera años para acceder al tratamiento puede haber dejado de caminar, de ir a la escuela, o puede que ya necesite usar una silla de ruedas.

**NL:** La Federación Mexicana de Enfermedades Raras dice que 7 de cada 10 familias en México solo cuenta con el soporte de la mamá. Y una madre cuidadora se las tiene que arreglar para combinar los cuidados con el trabajo, para poder mantener la derechohabencia y acceder a la seguridad social. Son temas que exceden el impacto de una enfermedad, que se vuelve ya un problema social.

## **Háblennos de una terapia icónica de sus compañías.**

**NL:** Ultragenyx es una compañía joven en México, y tenemos un medicamento para una patología que se llama raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Los pacientes tienen una mutación en un gen, que hace que pierdan el fósforo que consumen en los alimentos. Al perder el fósforo, los huesos no se pueden consolidar bien. Cuando los niños pequeños empiezan a pararse, a poner peso en las piernas, los fémures se arquean. Con el tiempo, la enfermedad hace que necesiten cirugías ortopédicas; muchas veces necesitan ayuda para caminar. Impacta su capacidad motriz, de ejercicio, social.

Nuestro tratamiento, burosumab, es un anticuerpo monoclonal dirigido a la hormona que está haciendo que se pierda el fósforo y la neutraliza, logrando que el fósforo, en vez de salir masivamente, se quede en el cuerpo y empiece a consolidar el hueso. Después de seis meses de tratamiento, puedes ver que las piernas se enderezan, los pacientes pueden pararse y empiezan a tener un crecimiento y una vida normal.

**DL:** Por el lado de Biomarin, uno de nuestros tratamientos está dirigido a la mucopolisacaridosis tipo IV, que también se conoce como síndrome de Morquio. En esta enfermedad el cuerpo no tiene o no produce suficiente cantidad de la enzima que se necesita para descomponer unos azúcares llamados glucosaminoglicanos. El sustrato de estas moléculas se empieza

a acumular en los lisosomas de las células. El síndrome de Morquio se manifiesta sobre todo en los huesos. Los pacientes son de muy baja estatura, tiene deformidad en la columna vertebral y afectaciones músculo esqueléticas. El sustrato también se deposita en las vías respiratorias y hace difícil la respiración. Muchos pacientes desarrollan problemas cardiorrespiratorios, que pueden llevarlos a la muerte.

Nuestro tratamiento es la elosulfasa alfa, que reemplaza la carencia de la enzima, de modo que el paciente empieza a desechar el sustrato acumulado. El cambio que experimentan los pacientes con esta terapia es dramático. Tienen más fuerza, pueden moverse mejor. Los niños pueden hacer actividad física, ir a la escuela; los adultos pueden trabajar. 1,700 pacientes a nivel mundial han sido tratados con esta terapia. Tenemos pacientes que empezaron desde bebés de un año, y hoy son niños que no han sido afectados por la enfermedad, así que aquí es notoria la importancia de la detección temprana.

### **¿Cuánto tiempo deben recibirse tratamientos como estos?**

**NL:** La mayoría de estos tratamientos, salvo muy pocos, son de uso crónico, porque en general introducen enzimas u hormonas, sustancias, que el cuerpo naturalmente no produce y no va a producir, como consecuencia de una mutación genética.

## **¿Cómo puede cambiar este panorama con el advenimiento de las terapias génicas?**

**NL:** Hay diferentes tecnologías para terapias génicas, que en principio buscan corregir de raíz ciertos defectos genéticos, así que ya se está hablando de curas potenciales. Creo que todavía hay muchas preguntas por responder, porque algunos pacientes pueden tener una respuesta buenísima y otros no lograr los objetivos.

**DL:** Así como en México no hay una legislación para medicamentos huérfanos, tampoco la hay sobre terapias génicas. Y este es un concepto de medicina, yo diría, radicalmente diferente, que los *stakeholders* del sistema de salud debemos de empezarse a preparar. La aspiración de las terapias génicas es

resolver de raíz, por lo que tienen que ser vistas de otra manera. Las empresas estamos mirando en la dirección de crear modelos de acceso dinámicos, asequibles, abiertos, para poder negociar con los gobiernos. Y los gobiernos tienen que verlo como un elemento de valor para la sociedad, sobre una base muy sencilla: vas a pasar de dar una terapia semanal por varios años a dar pocas dosis de un medicamento, una, quizás una segunda o tercera, y ya acabaste.

**NL:** Este es el futuro de la medicina, y su presente, porque ya hay algunas terapias génicas en aprobación. Definitivamente hay que preparar a todos, a las autoridades regulatorias, a la industria, la sociedad civil y a los pagadores. Son medicamentos tremendamente complejos, de modo que no es un cambio trivial.