

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



**DISCURS SESSIÓ INAUGURAL
DE L'ANY 2012**

**Medicaments orfes i malalties poc
freqüents. Del desconeixement al
protagonisme o del coneixement a l'eradicació**

**Molt Il·lustre Dra. Elvira Bel Prieto
Acadèmica numerària**

L'Acadèmia no es fa solidària
de les opinions científiques
exposades en les seves publicacions.

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carrer de l'Hospital, 56
08001 Barcelona

Imprimeix: T.G. VIGOR S.A.

Dipòsit legal: B-584-2012

ÍNDEX

Pròleg	5
Introducció	7
El perquè dels termes malaltia poc freqüent i medicament orfe	9
Breu exposició de la normativa sobre medicaments orfes.....	11
Anàlisi de la prevalença.....	15
Anàlisi dels conceptes medicament similar i superioritat clínica	16
La infecció del VIH i la sida com a malaltia poc freqüent a la consideració d'epidèmia	18
Evolució de la lepra des de l'epidèmia fins a la consideració de malaltia poc freqüent	26
Tractament i prevalença de la lepra.....	31
La controvèrsia del tractament amb talidomida.....	40
L'accés a medicaments orfes	48
Cloenda.....	54
Notes Bibliografia.....	55

PRÒLEG

Excel·lentíssim Senyor President
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i senyors,

El 13 d'abril de 1989 vaig pujar a aquesta tribuna per llegir el meu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent. Deu anys després, el 18 d'octubre de 1999, ho vaig tornar a fer per llegir el meu discurs d'ingrés com a acadèmica numerària. Transcorreguts dotze anys, em torno a dirigir a aquesta docta institució per llegir el discurs inaugural de les activitats de l'any 2012, tal com és reglamentari i em correspon d'acord amb l'ordre d'ingrés. No cal dir que em sento profundament agraïda i honorada per aquest encàrrec.

En el moment que se'm va encarregar el discurs vaig pensar en un tema que relacionés aspectes sobre la història i la legislació farmacèutica, per ser l'àmbit de la secció cinquena a la qual estic inscrita en aquesta corporació; així he triat, com a tema central, els medicaments orfes, que servirà de fil conductor per analitzar, des de la perspectiva històrica i legal, diversos aspectes socials i sanitaris de les malalties poc freqüents. El títol del discurs és *Medicaments orfes i malalties poc freqüents. Del desconeixement al protagonisme o del coneixement a l'eradicació.*

Abans de començar, si m'ho permeteu, vull donar el meu agraïment a Rosa Buhigues, Francesc Bonet; Gunnar, el meu marit, i Sílvia, pel seu ajut.

Reiterant l'honor que representa per a mi la meva presència en aquesta tribuna i, amb el permís de l'Excel·lentíssim Senyor President, tot seguit passaré a complir l'encàrrec que se m'ha fet.

INTRODUCCIÓ

Les malalties poc freqüents (o *rare diseases* o *enfermedades raras*, en terminologia anglosaxona i castellana respectivament) són malalties d'etiologia diversa en què la seva baixa prevalença suposa moltes vegades un desconeixement per poder-ne fer un diagnòstic ràpid i un tractament correcte. Malgrat això, la seva existència no ha estat desconeixuda ni objecte de despreocupació per part del col·lectiu sanitari, tal com s'evidencia en la citació de 1657 de William Harvey que assenyala que «en cap cas la natura està més disposada a revelar els seus misteriosos secrets que en aquelles ocasions en les quals ens mostra les petjades de la seva obra fora dels camins habituals, i no hi ha una manera millor de progressar en la pràctica adequada de la medicina que obrint les nostres ments al descobriment de les lleis de la natura, mitjançant la recerca minuciosa dels casos de malalties “rars”».¹

Els malalts que pateixen aquest tipus de malalties, o els seus cuidadors, han denunciat i segueixen denunciant el «via crucis» que passen fins que se'ls pot diagnosticar la malaltia i, en el moment que està diagnosticada, és possible que no hi hagi un tractament específic, la qual cosa fa que molts dels tractaments es dirigeixin tan sols a tractar-ne els diferents símptomes. Tot això encara s'agreuja més si pensem que moltes d'aquestes malalties són greus i que cursen amb minusvalidesa, cosa que significa que a més del problema de salut, també hi ha el problema social que comporta el desenvolupament d'una vida normal, com pot ser la integració laboral del malalt i dels mateixos cuidadors.

Tots aquests problemes han portat els malalts, familiars o cuidadors a agrupar-se en associacions. Molts dels problemes socio-sanitaris que presenten aquestes malalties són sem-

blants, encara que les patologies siguin molt diferents, la qual cosa ha portat a les associacions a reunir-se en federacions o altres organismes de representació nacional o supranacional, i els ha permès reivindicar amb més força davant dels governs. Per donar una idea de la magnitud d'aquestes malalties farem referència a les dades publicades per l'Agència Europea de Medicaments l'any 2007,² que indicaven que es coneixen entre 5.000 i 8.000 malalties poc freqüents (actualment ho concreta en unes 7.000), la qual cosa representa que afecten entre un 6 i un 8 % de la població. D'aquestes malalties un 80 % són d'origen genètic i un 50 % afecten la població infantil.

De les organitzacions nacionals i supranacionals cal destacar: la National Organization for Rare Disorders (NORD) a Estats Units d'Amèrica (EUA), creada l'any 1982; la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) a Canadà; la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), creada a Espanya l'any 1999 com a organització sense ànim de lucre dirigida pels afectats i els seus familiars. En l'actualitat, FEDER està constituïda per més de 140 associacions i forma part la l'organització supranacional europea European Organisation for Rare Diseases (EURODIS), constituïda el 1997 com a federació d'organitzacions de pacients i persones actives en el camp de les malalties minoritàries, amb la finalitat de millorar la qualitat de vida dels afectats a Europa. A Catalunya es va crear el 2007 la Federació Catalana de Malalties Poc Freqüents (FCMPF), integrada a FEDER.³

Com a resultat d'aquests moviments es va aconseguir que les organitzacions governamentals participessin de manera més activa en les demandes de les organitzacions de malalts, cosa que es va traduir a:

- Afavorir la recerca de les malalties, per a un diagnòstic correcte.

- Afavorir la recerca de nous medicaments.
- Facilitar l'accés als tractaments.
- Facilitar mesures socials per a la integració laboral i social dels malalts.

Un dels resultats de la col·laboració entre associacions de pacients, organismes nacionals i internacionals i els governs, va ser la promulgació de normatives per afavorir la recerca d'aquestes malalties i el desenvolupament de medicaments que s'hi destinaven. En primer lloc va ser la FDA als EUA, que l'any 1983 va aprovar l'*Orphan Drug Act*;⁴ deu anys després va ser el Japó que ho va fer com a esmenes a la *Pharmaceutical Affairs Law* i la *Law Concerning the Drug Fund for ADR Relief Promotion*; Austràlia ho va fer l'any 1997 en una esmena de la *Therapeutic Goods Regulation*;⁵ a Europa es va regular l'any 1999 amb l'aprovació del Reglament (CE) 141/2000⁶ sobre medicaments orfes del Parlament Europeu i del Consell de la Unió Europea.

El perquè dels termes *malaltia poc freqüent* i *medicament orfe*

La terminologia més generalitzada per denominar aquests tipus de malalties és l'anglesa *rare diseases*, amb la traducció castellana *enfermedades raras*, terminologia que moltes vegades no satisfà els malalts que la pateixen.

El 29 d'abril de l'any 1999 en la Decisió núm. 1295/1999/CE del Parlament Europeu i del Consell, es va aprovar un programa d'acció comunitària sobre malalties poc comunes en el marc d'acció en l'àmbit de la salut pública (1999-2003), que les definia com a malalties de perill de mort o incapacitat crònica, de baixa prevalença i alt nivell de complexitat. En relació amb la prevalença s'especificava que eren les malalties que no su-

peren els cinc afectats per 10.000 habitants dins de la UE; i indicava que els medicaments destinats al tractament d'aquestes malalties se'ls denomina *orfes*.

L'origen d'aquesta terminologia la podem situar a Estats Units, on es va parlar primer de medicaments orfes i després de malalties rares. L'any 1962 als Kefauver-Harris Amendments del Food, Drug and Cosmetic Act de 1938, es disposava la comprovació de l'eficiència dels medicaments disponibles als Estats Units des de 1938, cosa que significava la desaparició de molts medicaments si no s'adaptaven a la nova normativa. Segons indica George Provost⁷ es va donar el cas de medicaments que no van ser revisats ni retirats del mercat i que van quedar disponibles mitjançant la farmàcia d'hospital per a la seva utilització com a fórmules magistrals. Provost els va denominar *orfes* o *homeless* ('sense sostre'), i és el primer cop que tenim constància d'aquesta terminologia.⁸ L'any 1983 l'Orphan Drug Act els defineix.

A Europa la denominació oficial de *medicament orfe* s'estableix en el Reglament (CE) 141/ 2000, en què es considera que «algunes afeccions són tan poc freqüents que els costos de desenvolupament i la posada en el mercat d'un medicament destinat a establir un diagnòstic, prevenir o tractar les dites afeccions no es podrà amortitzar amb les vendes previstes del producte; la indústria farmacèutica seria poc propensa a desenvolupar tal medicament en les condicions normals del mercat; tals medicaments es denominen de fet *medicaments orfes*».

Aquí es constata una de les grans dificultats per al desenvolupament d'aquests medicaments, ateses les circumstàncies de manca de rendibilitat i mercat reduït, per la qual cosa es considera necessari establir uns incentius per afavorir-ne el desenvolupament.

És a dir, els objectius de la regulació de medicaments orfes a EUA, Japó i Europa són:

- Establir els criteris per designar un medicament orfe.
- Crear incentius per afavorir la recerca, el desenvolupament i l'accés als medicaments orfes i a la recerca de les malalties poc freqüents.

En aquesta exposició no entrarem a comentar els diferents incentius tan sols indicar que el més apreciat és el de l'exclusivitat comercial de deu anys.

Breu exposició de la normativa sobre medicaments orfes

L'Orphan Drug Act d'EUA indica que el medicament orfe és el que va destinat a una malaltia o condició que afecta menys de 200.000 persones als EUA o que malgrat que afecti més de 200.000 habitants no té l'expectativa de cobrir els costos de recerca i desenvolupament comercial amb les vendes del medicament.

La normativa del Japó indica que són medicaments destinats a malalties que afecten menys de 50.000 japonesos.

El Reglament de medicaments orfes de la Unió Europea indica que un medicament és declarat com a orfe quan:

- a) es destina al diagnòstic, a la prevenció o al tractament d'una afecció que posa en perill la vida o comporta una incapacitat crònica i que no afecta més de cinc persones per cada deu mil en la comunitat en el moment de presentar la sol·licitud; o es destina al diagnòstic, a la prevenció o al tractament en la comunitat d'una afecció que

posa en perill la vida o comporta una greu incapacitat, o d'una afecció greu i crònica, i que resulta improbable que, sense incentius, la comercialització del dit medicament generi beneficis suficients per justificar la inversió necessària; i

- b) que no existeixi cap mètode satisfactori de diagnòstic, prevenció o tractament de la dita afecció, o que, si existeix, el medicament ha d'aportar un benefici considerable a qui pateixi la dita afecció.

Del que exposa la normativa cal indicar el següent:

1. La declaració d'un medicament com a orfe és un procediment independent del procediment d'autorització del medicament per a la seva comercialització, que es pot sol·licitar en qualsevol fase del desenvolupament del medicament (en la fase preclínica o clínica), però sempre abans de presentar la sol·licitud d'autorització prèvia a la comercialització (art. 5 del Reglament 141/2000), que sempre segueix el procediment de registre centralitzat que resol l'Agència Europea de Medicaments (EMA).

2. La designació és per una afecció. En aquest sentit, en la guia que publica l'EMA per a la correcta aplicació de la norma,⁹ es diferencia entre els conceptes següents: afecció (*orphan condition* en terminologia anglesa), indicació òrfena i indicació terapèutica.

Considera que una afecció és qualsevol desviació de l'estructura o funció normal del cos, manifestada com a conjunt de característiques, signes o símptomes diferents a la malaltia o síndrome.

La indicació òrfena és la proposada pel patrocinador, i la indicació terapèutica és la indicació proposada per a l'autorització de comercialització, que és aquella en què el promotor ha de demostrar que el medicament presenta eficàcia i seguretat.

3. Els criteris per a la designació d'un medicament orfe són:

- Prevalença: 5/10000.
- No es compleix la prevalença però es demostra que el benefici no compensa la inversió.
- Que no existeixi un altre mètode alternatiu.
- Si existeix una altra alternativa, la nova és clínicament superior.

Per a l'aplicació d'aquests criteris la Comissió va aprovar el Reglament (CE) 847/2000, de 27 d'abril¹⁰ i l'EMA ha elaborat una sèrie de documents amb l'objectiu d'orientar la demostració de la prevalença de la malaltia i els altres criteris.^{11,12,13}

L'aprovació de la normativa ha estat un factor molt important per conèixer i divulgar les malalties poc freqüents a la Unió Europea, en aquests onze anys han passat de ser pràcticament desconegudes a tenir un protagonisme important, fins i tot la Marató de TV3 de l'any 2009 va anar destinada a les malalties poc freqüents.

L'impacte d'aquesta normativa ha estat important en el nombre de medicaments designats com a orfes i els autoritzats en aquests anys. L'EMA ha publicat un document¹⁴ en el qual s'indiquen els resultats d'aquests deu anys des de l'aprovació del Reglament, i han estat els següents: s'han presentat 1.113 aplicacions per designar com a medicaments orfes, de les quals 760 han tingut un informe positiu del Comitè de Medicaments Orfes, se n'han retirat 269 i 16 han tingut informe negatiu del

Comitè; 724 han obtingut el qualificatiu d'orfe per la Comissió Europea, dels quals se n'han presentat 114 a autorització de comercialització i finalment se n'han autoritzat 62 (l'abril de 2010) i 13 estan pendents de revisió. Les dades d'autorització de comercialització poden semblar petites si ho comparem amb els 724 designats, però hem de tenir en compte que la designació d'orfe es pot presentar en qualsevol fase d'investigació del medicament i molts cops després dels assajos clínics es veu que el benefici-risc no és el que s'esperava i no tira endavant.

L'aprovació del Reglament també ha afavorit la creació d'organismes destinats a la Investigació de malalties poc freqüents, concretament a l'Estat espanyol, l'any 2003, es creà l'Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)¹⁵ adscrit al Instituto de Salud Carlos III a Madrid. L'objectiu d'aquest Institut és el foment i l'execució de la investigació clínica i bàsica, la formació i el suport a la referència sanitària i la innovació en l'atenció de la salut de les malalties poc freqüents. També en l'Instituto de Salud Carlos III es va crear la Red de Investigación para Enfermedades Raras (REPIER), entre els diferents grups que la formaven hi havia el Grupo de Investigación Terapéutica de Enfermedades Raras (GITER), ubicat a la Universitat de Barcelona i del qual sóc coordinadora. Posteriorment s'ha creat, també dintre del mateix Instituto de Salud Carlos III, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Finalment hem d'esmentar el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familiares depenent de l'IMSERSO i que es va crear a Burgos l'any 2009.

A Catalunya l'any 2009, per Ordre SLT/233/2009,¹⁶ es va crear la Comissió Assessora en Malalties Minoritàries com a òrgan assessor del Departament de Salut, del Servei Català de la Salut i dels organismes que en depenen.

Anàlisi de la prevalença

El criteri més utilitzat és la prevalença, perquè demostrar que el benefici econòmic no compensa la inversió presenta més dificultats, ja que això suposa aportar dades sobre l'afecció, la prevalença i la incidència de la malaltia i, a més a més, dades sobre costos del desenvolupament, de la producció del medicament i dels ingressos previstos per comercialitzar el medicament a la Unió Europea en el període dels deu anys següents a l'autorització. Als EUA, quan es va aprovar l'Orphan Drug Act l'any 1983, es donava suport a la designació de medicament orfe sobre la base de la seva poca rendibilitat, i això no va tenir gaire èxit, la qual cosa va motivar una esmena de la norma l'any 1984 per definir la malaltia segons la baixa prevalença.⁸

En relació amb la prevalença cal aclarir que, en expressar-se com a proporció de persones afectades per 10.000 de la Unió Europea, es té en compte el nombre de persones amb una «condició» (malaltia o afecció) en el moment de fer la sol·licitud dividit per la població total de la comunitat europea en aquell moment. Així doncs, el denominador del quocient és la població sencera de la comunitat encara que la població de risc sigui una part del total; per exemple, en el càncer d'ovaris en dones, per calcular-ne la prevalença es té en compte el total de la població. En el cas de medicaments destinats al diagnòstic o prevenció d'una malaltia, el límit de 5/10.000 es refereix a les persones que rebran el tractament preventiu o diagnòstic i no a les afectades per la malaltia; la referència es realitza sobre la base del nombre de persones que es considera que rebran el producte en qüestió anualment.

Per això la designació d'un medicament orfe indica el tractament, diagnòstic o prevenció al qual va destinat i la classificació ATC.

També serà necessari aportar informació sobre l'afecció amb referències científiques o mèdiques que acreditin que aquesta afecció comporta un perill per a la vida o produeix incapacitat crònica, i si el medicament s'utilitza per a altres malalties poc freqüents.

Anàlisi dels conceptes *medicament similar* i *superioritat clínica*

Un altre requisit que s'ha de complir és la no existència d'una altra alternativa a la Unió Europea i, si n'hi ha una altra, que sigui clínicament superior, per la qual cosa el Reglament (CE) 847/2000 de la Comissió defineix «medicament similar» com el que conté un o diversos principis actius similars als del medicament orfe actualment autoritzat, i que té la mateixa indicació terapèutica.

El «principi actiu similar» és el que és idèntic o té les mateixes característiques principals de l'estructura molecular (però no necessàriament totes les característiques de l'estructura molecular iguals) i que actua segons el mateix mecanisme. El Reglament especifica els que s'inclouen amb aquestes característiques, com per exemple els isòmers, barreja d'isòmers, esters, sals i derivats no covalents del principi actiu original o un principi actiu en què l'estructura molecular difereixi mínimament de la del principi actiu original, com pot ser un anàleg estructural, etc.

El mateix Reglament indica que una alternativa «clínicament superior» és la que presenta un avantatge terapèutic o diagnòstic considerable i demostrat respecte del medicament orfe autoritzat en alguna de les formes següents:

- **Major eficàcia** demostrada mitjançant assajos clínics comparatius o altres paràmetres substitutius.

- **Major innocuïtat** per a una proporció important de la població o població diana. En algunes circumstàncies es requereixen assajos clínics comparatius directes.
- En casos excepcionals en què no s'observi ni eficàcia ni innocuïtat majors, però es **demostrï que el medicament contribueix d'una manera important al diagnòstic o a l'atenció del pacient**.

A la guia per a l'elaboració de la documentació de sol·licitud d'un medicament orfe⁹ s'indiquen les possibles premisses de benefici considerable, per exemple:

- Beneficis esperats per un grup de la població o beneficis sobre pacients que no responen als mètodes actuals.
- Facilitat en l'autoadministració del medicament en malalts ambulatoris, però no es considera si han d'estar hospitalitzats.
- Perfil de seguretat clínicament significatiu.
- Es poden acceptar propietats farmacocinètiques més favorables en relació amb els medicaments ja existents.
- Formulació o via d'administració més adequada (un exemple és la tobramicina inhalada autoritzada com a medicament orfe per a la fibrosi quística).
- Quantitat insuficient en el mercat del medicament autoritzat.
- Medicament que s'obtingui d'una nova font, com per exemple els medicaments derivats de la sang o plasma.

Un cop feta aquesta breu introducció normativa sobre medicaments orfes, analitzarem alguns aspectes relacionats amb la prevalença, el tractament i l'accés al tractament. Per això com a fil conductor es mencionen dues malalties que han tingut o tenen designacions de medicaments orfes, em refereixo a la lepra i la infecció per VIH i la sida. Les dues tenen

connotacions molt conegudes: la primera està descrita des de temps antics, ja que va ser una epidèmia a l'edat mitjana i ara es considerada com a malaltia poc freqüent; i la infecció del VIH i la sida és una malaltia de la nostra època, es va descriure fa tan sols trenta anys, però ja es considera una de les epidèmies més greus del món actual.

Les dues malalties han tingut o tenen medicaments designats com a orfes; l'aciclovir va ser dels primers medicaments designats com a orfes als EUA; la talidomida va ser designada com a tal per a l'eritema nodós leprós o reacció tipus II de la lepra.

En ambdós casos els malalts han sofert mesures discriminatòries, la qual cosa ha comportat que organitzacions com les Nacions Unides hagin hagut que fer les resolucions pertinents.

Les raons per escollir-les com a referència han estat que totes dues ens permeten tractar els aspectes socials i sanitaris següents:

1. Evolució de la prevalença i mesures per evitar la discriminació.
2. Anàlisi dels tractaments designats com a orfes.
3. Accés als tractaments.

La infecció del VIH i la sida com a malaltia poc freqüent a la consideració d'epidèmia

La detecció de la infecció de VIH és relativament nova i a l'inici va tenir una implicació negativa des de la perspectiva de la salut pública, per la utilització de medicaments hemoderivats contaminats amb VIH. Aquest fet va suposar grans indemnitzacions.

cions i, segons Valverde,¹⁷ va afavorir la desaparició de moltes indústries dedicades a l'elaboració de derivats del plasma. En aquests processos també va estar implicada l'Administració, i això va comportar una modificació de la Llei 30/1992, del règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, que assenyalava que «sols seran indemnitzables les lesions produïdes al particular provinents de danys que aquest no tingui el deure jurídic de suportar d'acord amb la Llei (art,141,1)». En aquest sentit, establia la força major com a única causa d'exoneració de responsabilitat de l'Administració. Aquest precepte es va modificar amb la Llei 4/1999, la qual va matisar que els supòsits de força major no donen lloc a responsabilitat, entre els quals hi ha els anomenats *risques de desenvolupament* i altres circumstàncies. D'acord amb el que afirmen Valverde i Cabezas,¹⁸ la Llei pretenia posar punt final als processos de demanda d'indemnitzacions pel contagi de malalties, fonamentalment la sida i l'hepatitis, a pacients de centres sanitaris públics.

Els primers casos de la sida es van detectar a l'inici dels anys vuitanta, cosa que va motivar que, després de l'aprovació de l'Orphan Drug Act als EUA, un dels primers medicaments designats com a orfes fos l'aciclovir, com ja he comentat; és a dir la sida es considerava una malaltia poc freqüent. Vint anys després, el setembre del 2000, l'Assemblea General de les Nacions Unides va aprovar la Declaració del Mil·lenni,¹⁹ en què es va decidir per l'any 2015 haver reduït i començar a detenir la propagació del VIH/sida, el paludisme i altres malalties greus que afligeixen la humanitat. Ajudar l'Àfrica a augmentar la seva capacitat per fer front a la propagació de la pandèmia del VIH/sida i altres malalties infeccioses.

El març del 2001²⁰ s'afegia un nou compromís, aconseguir per l'any 2010 l'accés universal al tractament de la infecció per

VIH a qui ho necessités. No obstant això, reconeixia que una de les barreres importants, quan es tracta de prevenir la propagació del VIH/sida i garantir que els afectats tinguin accés al tractament, és l'estigma que s'associa a la malaltia. El mateix document assenyala com fer front a aquesta discriminació. Indica que, a Veneçuela, un grup comunitari de promoció denominat Acció Ciutadana contra la sida, després que fallessin els seus esforços de promoció, va emprendre una acció legal contra una universitat que tenia la política d'imposar proves obligatòries de detecció del VIH abans d'admetre els alumnes 'per la seva capacitació com a mestres'. La universitat afirmava que les persones que viuen amb el VIH/sida estaven «danyades», que «deixarien un rastre de persones infectades» i que serien una mala inversió educativa a causa de la mort prematura dels malalts. Els tribunals van admetre la demanda perquè aquesta política violava el dret humà a l'educació. Des d'aleshores, Acció Ciutadana ha utilitzat la decisió per donar suport a noves demandes contra l'estigma i l'exclusió dels malalts.

El mateix any 2001, el 2 d'agost, l'Assemblea General va aprovar una altra resolució²¹ de compromís en la lluita contra el VIH/sida, on es van fer una sèrie d'observacions, entre les quals destaquem les següents:

1. Observa amb profunda preocupació que l'epidèmia mundial de VIH/sida, per les seves dimensions i conseqüències devastadores, constitueix una emergència mundial i un dels reptes més greus per a la vida i la dignitat de l'ésser humà, així com per a un gaudi efectiu dels drets humans, que socava el desenvolupament econòmic i social arreu del món i afecta tots els nivells de la societat: individual, familiar, comunitari i nacional.

2. Observa amb gran preocupació que, a final de l'any 2000 hi havia en el món 36,1 milions de persones que vivien amb el VIH/sida, el 90 % de les quals eren de països en vies de desenvolupament i el 75 % a l'Àfrica subsahariana, i reconeixia també que hi ha altres regions greument afectades i que fan front a amenaces similars, en particular la regió del Carib, que té la taxa d'infecció per VIH més alta després de l'Àfrica subsahariana; la regió d'Àsia i el Pacífic, en les quals ja hi ha 7,5 milions de persones que viuen amb el VIH/sida; la regió d'Amèrica llatina, en què hi ha 1,5 milions de persones que viuen amb el VIH/sida i la regió d'Europa central i oriental, en les quals les taxes d'infecció augmenten molt ràpidament.
3. Observa també i amb gran preocupació que l'epidèmia de VIH/sida afecta totes les persones, riques i pobres, sense distinció d'edat, sexe o raça, i que els habitants de països en desenvolupament són els més afectats, i són les dones, joves i nens —en particular nenes— les més vulnerables; i que l'estigma, la discriminació i la negació a la realitat, així com la manca de confidencialitat, soscaven els esforços de prevenció, atenció i tractament i incrementen els efectes de l'epidèmia.
4. Reconeix també que la manca de productes farmacèutics de preu assequible i les estructures de subministrament i sistemes de salut viables segueixen obstaculitzant una resposta eficaç al VIH/sida.

I finalment va considerar que si el VIH se seguia propagant, constituiria un greu problema per a la consecució dels objectius aprovats a la Cimera del Mil·lenni.

Veiem que, en tan sols vint anys, les infeccions per VIH i la sida s'havien convertit en un greu problema i la consideració de malaltia poc freqüent desapareixia.

Després d'aquesta declaració n'hi ha hagut d'altres, una el 2006²² i la darrera el 2011,²³ que constitueix una declaració política sobre el VIH/sida. En aquesta última es torna a dir que s'observa amb profunda preocupació que, malgrat el progrés substancial que s'ha fet en les tres dècades transcorregudes d'ençà que es va tenir notícia per primera vegada de la sida, l'epidèmia del VIH continua sent una catàstrofe humana sense precedent, que infligeix un sofriment immens als països, a les comunitats i les famílies de tot el món: més de 30 milions de persones han mort de la sida i s'estima que uns 33 milions de persones viuen amb el VIH; més de 16 milions de nens han quedat orfes a causa de la sida, i cada dia es produeixen 7.000 infeccions noves per VIH —la major part en persones de països d'ingressos baixos i mitjans—; es creu que menys de la meitat de persones que viuen amb el VIH són conscients de la seva infecció.

També expressa la seva greu preocupació perquè els joves d'edats compreses entre els 15 i 24 anys constitueixen més d'un terç de tots els infectats pel VIH, i cada dia n'hi ha 3.000 d'infectats. Tan sols el 34 % dels joves tenen coneixements correctes sobre el VIH i en alguns casos les lleis i polítiques els exclouen i els impedeix accedir a serveis de salut sexual i relacionats amb el VIH, com ara proves de caràcter voluntari i confidencial per detectar el VIH. Observen també que la incidència del VIH augmenta en persones que consumeixen drogues. És una qüestió per preocupar-se que, si bé la transmissió del VIH de mare a fill gairebé s'ha eliminat en els països d'ingressos alts i es disposa d'intervencions de baix cost per prevenir-ne la

transmissió, aproximadament 370.000 lactants es van infectar amb el VIH l'any 2009.

A la vegada considera que s'ha aconseguit una fita important en ampliar l'accés al tractament antiretroviral a més de sis milions de persones que viuen amb el VIH en països d'ingressos baixos i mitjans, i que almenys deu milions de persones que viuen amb el VIH reuneixen requisits mèdics per iniciar ara el tractament antiretroviral. També considera que la interrupció del tractament és una amenaça per la seva eficàcia i que la sostenibilitat de proporcionar tractament a persones infectades amb el VIH durant tota la seva vida es veu amenaçada per factors com ara la pobresa, la manca d'accés al tractament i el finançament insuficient i imprevisible.

L'Assemblea de les Nacions Unides també observa amb preocupació que la majoria de nous tractaments no estan disponibles o no són accessibles en els països d'ingressos baixos i mitjans, i fins i tot als països desenvolupats hi ha sovint retards significatius en l'accés a nous tractaments del VIH per a persones que no responen als tipus de tractament disponibles actualment.

Fins aquí les observacions de l'Assemblea de les Nacions Unides, prou conegudes per tothom. Ara bé, voldria remarcar algunes fites que des de la nostra proximitat s'estan desenvolupant per actuar sobre els problemes assenyalats per les Nacions Unides.

En relació amb els programes de detecció de la infecció, es pot fer referència, a Catalunya, al programa pilot de determinació de la infecció per VIH, mitjançant un test ràpid, que es porta a terme a través de les oficines de farmàcia; es va posar en marxa l'abril de 2009 i que s'ha implantat amb més força

que en altres comunitats pel fet que el juliol del 2010 es va signar un conveni amb el Servei Català de la Salut que servia per organitzar les bases d'un futur model de concertació de serveis retribuïbles a l'oficina de farmàcia.²⁴

Referent a l'accés als medicaments, cal indicar que quan es van introduir a Espanya els medicaments destinats al tractament de la sida van tenir un ús especial, que es feia mitjançant el servei de farmàcia dels hospitals. Es va basar en el que estableix la Llei 3/1986²⁵ de mesures especials en matèria de salut pública, en la qual es preveu que, en cas de problemes de subministrament de medicaments i per garantir-ne la millor distribució, les administracions sanitàries poden, amb caràcter temporal:

- Establir un subministrament centralitzat de l'Estat.
- Condicionar la seva prescripció a la identificació de grups de risc, fer proves analítiques i diagnòstiques, i complementar els protocols.

Actualment, d'acord amb el Reglament (CE) núm. 726/2004,²⁶ els medicaments nous destinats al tractament de la sida estan sotmesos al procediment centralitzat d'autorització i es consideren, generalment, d'ús hospitalari. Aquest tipus de medicaments es tenen en compte per primer cop en la Circular 12/91²⁷ i actualment els regula la Llei 29/2006²⁸ i el Reial decret 1345/2007²⁹ que reglamenta el procediment d'autorització de medicaments i estableix els requisits de prescripció i dispensació. Recentment, el Reial decret llei 9/2011³⁰ modifica la Llei 29/2006, indicant que els medicaments d'ús hospitalari requereixen una supervisió especial de l'equip multidisciplinari d'atenció a la salut i el seguiment dels tractaments només es poden fer en un àmbit hospitalari o centres assistencials autoritzats.

Cal assenyalar que aquests medicaments no porten el cupó precinte, per la qual cosa es podria considerar que no entren en el finançament, però des de la perspectiva pràctica hi entren, ja que el malalt no aporta res i és la institució hospitalària qui ho suporta i per tant és també despesa per a l'Administració.

En aquest punt, si m'ho permeteu, no puc deixar de comentar un greu problema en relació al subministrament de medicaments cars i que estan finançats pel sistema nacional de salut, la dispensació dels quals es pot veure afectada com a conseqüència de les disposicions aprovades pel govern central, que han tornat a modificar el marge de benefici del farmacèutic dels medicaments cars. A Catalunya aquesta mesura s'ha vist agreujada per les mesures de la Generalitat que ha endarrerit el pagament a les oficines de farmàcia de les receptes dispensades pel SNS, cosa que ha creat un estat verdaderament preocupant per a les farmàcies, especialment les de facturació petita o mitjana. El farmacèutic ha hagut de demanar crèdits per pagar els proveïdors —quasi es podria afirmar que el farmacèutic ha de recórrer al crèdit per finançar l'Estat.

Davant d'aquesta situació, hi ha farmàcies que no tenen la possibilitat d'assumir la dispensació de medicaments d'alt cost, la qual cosa pot afectar l'accés a aquest tipus de medicaments, tant si estan destinats a malalties comunes com a malalties poc freqüents. Veiem a la premsa les denúncies de farmacèutics en aquesta situació, i creiem que no es pot demanar a un professional d'una empresa privada que assumeixi pèrdues per poder actuar amb ètica professional i facilitar a la població la medicació que es requereix. Això no pot donar bons resultats sanitaris.

Evolució de la lepra des de l'epidèmia fins a la consideració de malaltia poc freqüent

La lepra és el cas contrari a la sida: actualment la lepra es considera una malaltia poc freqüent i, a més a més, en la gran majoria de països ha perdut o està perdent el seu caràcter espantós. Inclús es caracteritza com una «malaltia crònica estable»,³¹ «controlada» i en molts països «eliminada» o «eradicada», però en l'antiguitat va constituir un greu problema de salut i també de gran aïllament de les persones que la patien.

Com s'ha arribat en aquesta situació?

Fem una mica d'història sobre l'evolució d'aquesta malaltia. Sembla que la lepra té l'origen en el subcontinent indi. A l'Estat federal de Rājasthān es va descobrir l'any 1997 un esquelet d'uns 4000 anys d'antiguitat.³² En el crani s'han trobat els rastres d'aquesta síndrome rinomaxil·lar que és essencial per al diagnòstic *post mortem* de la forma més greu de lepra: la lepra lepromatosa.³³

Documents indis d'entre 600 fins a 1400 anys abans de Crist contenen descripcions d'imatges clíniques que generalment es consideren com a síndromes leproses. En el *Sushruta Samhita*, part essencial de la literatura mèdica índia, la lepra es troba dins del capítol dels *kushtham* (les malalties cutànies). Es descriu com a summament contagiosa per contacte íntim i es creu que és causada per un trastorn de la *vāyu*, l'energia universal que transcorre pel cos com a energia neural. «Homes savis -es diu allí- consideren que un 'kushthi' (un leprós) agafa la maledicció d'aquesta malaltia per haver matat un 'brahman' o una dona, o per haver comès robatoris o actes d'impietat. La malaltia pot reaparèixer quan reneix el 'kushthi', sempre que

s'ha mort amb ella. Si no es cura, és la més dolorosa i més problemàtica de totes». ³⁴

En els himnes de l'*Atharva Veda*, un text sagrat en sànscrit, es troba un embruix contra la lepra:

«¡Oh, flor que et vas obrir a la nit, de matís fosca! Doncs, Rajani, recolora aquelles taques de color cendra, aquella lepra. Expulsa la lepra, treu-li les taques i la pell de cendra i torna-li el color propi, espanta les pàl·lides taques...». ³⁵

Pel que fa al continent europeu, es creu que membres de l'exèrcit d'Alexandre de Macedònia van contreure la malaltia en envair l'Índia entre el 327 i 325 aC i que, en tornar, la van introduir a Europa. ³⁶

A la Bíblia es descriu una síndrome cutània, que en el text hebreu es diu [tsara-ath] i que, segons sembla, va ser considerada contagiosa. Si un membre de la tribu tenia «inflors, erupcions o taques» sospitoses, se'l portava al sacerdot Aarón, germà de Moisès, i aquest havia de decidir si es tractava de [tsara-ath] o d'algun [mis^epahath], és a dir d'una erupció inofensiva. Si el candidat era diagnosticat amb *tsara-ath*, havia de ser declarat «impur» i aïllat de la comunitat. ³⁷

No obstant això, el quadre clínic descrit en Levític 13, 1-3, coincideix només parcialment amb el de la lepra, de manera que *tsara-ath* probablement representava una malaltia diferent. ³⁸

Al segle VII, comerciants d'Amalfi havien establert a Jerusalem l'hospital de Sant Joan, on els cavallers de l'orde de Sant Joan (o orde de Malta) cuidaven els malalts. Una mica més tard, es va fundar l'orde dels serfs de Sant Llätzer, els membres del qual s'ocupaven de la supervisió dels hospitals. No solament

admetien leprosos a les seves files, sinó que estaven obligats a triar un leprós com a Gran Mestre -una obligació revocada pel papa Innocenci IV.³⁹

La divulgació de la lepra a Occident se solia atribuir a les croades durant l'edat mitjana. No obstant això, hi ha indicis que, ja abans, la malaltia era endèmica a Europa.³² A França, el pare de Carlemany, Pipí el Breu, va promulgar a Compiègne l'any 757 un decret que va justificar el divorci d'un matrimoni en el cas que aparegués el mal en un dels cònjuges.³⁹

La malaltia va arribar al zenit durant el segle XII i va devastar Europa de sud a nord. Era com si una onada epidèmica s'hagués sobreposat sobre un estanc endèmic. Després va desaparèixer a poc a poc de sud a nord, d'Itàlia fins a Suècia.³⁹ El monjo benedictí Matthew Paris (1200-1259) va calcular que hi havia dinou mil leproseries,⁴⁰ encara que hi ha historiadors moderns que desconfien d'aquestes dades. Ara bé, restes òssies amb les típiques lesions —erosió del dors nasal, dels processos alveolars maxil·lars, perforació del paladar dur—³³ són testimoni de la presència de la lepra per tot el continent.

Es descriu que a l'edat mitjana els pacients no sols havien d'aguantar els efectes físics de la malaltia, sinó també un estigma social molt sever, ja que la lepra era anomenada «la mort abans de la mort» i qui la patia es considerava un «mort viu» —i així era tractat. En moltes regions, la por al contagi adquiria un caràcter psicòtic. Qui era diagnosticat amb lepra era entregat a les autoritats eclesiàstiques, acomiadat d'aquest món amb una missa de difunts, portat a l'hospital i aïllat dels sans. A partir d'aquell moment, havia de viure lluny de la gent sana, en hospitals que a França estaven dedicats a sant Llätzer. La roba que havia de portar servia per assenyalar-lo, estigmatitzar-lo i aïllar-lo. No podia sortir de l'hospital sense aquesta roba. No se

li permetia entrar a cantines, esglésies, molins, o fleques. No podia tocar persones sanes o menjar amb elles, ni es podia rentar en fonts comunes ni en rius. Ni tan sols se li permetia utilitzar camins estrets; si trobava algú tenia l'obligació de fugir; també se l'obligava a portar una *matraca* o un altre dispositiu que fes prou soroll per avisar els sans que no s'hi apropessin. Se li havia concedit un permís per mendicar amb la condició que portés una màscara que li cobria la cara repugnant que tenia desfigurada per la malaltia.^{39,41}

El rei Eduard III d'Anglaterra va emetre l'any 1346 un Reial decret en el qual s'ordenava a l'alcalde («mayor») de Londres d'expulsar de la ciutat i dels seus suburbis, en un termini de quinze dies, totes les persones que tinguessin la màcula de la lepra: «Cap ciutadà ha de permetre a un leprós que habiti sota el seu sostre, sota pena de perdre casa i propietat.»⁴² I com que ja se sabia que hi havia una predisposició hereditària a agafar la infecció, hi havia llocs on els leprosos tenien prohibit reproduir-se. I en èpoques més recents, la persecució i discriminació dels malalts no era gaire més compassiva: a la Xina de l'any 1937 vuitanta leprosos, entre ells nens i dones, van ser matats a tirs i tirats en un clot amb calç; i a l'Índia de l'any 1939 -encara part de l'Imperi Britànic- un decret va prohibir a les autoritats atorgar permisos de conduir a leprosos.^{43,44} Sembla que només *Yersinia pestis* -el germen patògen de la «mort negra»- va causar més histèria que el *Mycobacterium lepra*⁴⁵

Per tant, veiem que la malaltia ha tingut un estigma, probablement causat en part per la normativa promulgada per evitar el contagi, ja que de bon principi es pensava que tenia un component infecció molt gran, que després s'ha vist que era inferior, la qual cosa ha portat a intentar eliminar totes les mesures d'èpoques antigues que havien produït un estigma al malalt que la patia.

En aquest sentit, l'Assemblea General de les Nacions Unides va haver d'establir mesures per actuar sobre aquesta discriminació. Citarem el document sobre promoció i protecció de tots els drets humans — civils, polítics, econòmics, socials i culturals —, inclòs el dret al desenvolupament,⁴⁶ de juny de 2008, en el qual el Consell de Drets Humans feia una crida als estats per portar a terme mesures per eliminar la discriminació contra persones afectades per la lepra i els seus familiars, i demanava a l'Oficina de l'Alt Comissionat de les Nacions Unides pels Drets Humans que incloguessin la qüestió de la discriminació contra persones afectades de lepra i els seus familiars com a element destacat en les seves activitats d'ensenyament dels drets humans, sensibilització i foment, i que reunissin la informació sobre les mesures establertes pels governs. Es va decidir examinar aquesta qüestió amb els informes que es presentessin el setembre del 2009.

L'any 2010 es presenten els principis i les directrius revisades per a l'eliminació de la discriminació contra les persones afectades per la lepra i els seus familiars⁴⁷ (s'indica que el document ha estat presentat amb retard). Entre els principis destaquem que es declara que la lepra no serà motiu vàlid per denegar a ningú el dret a contraure matrimoni; no constituirà causa de divorci; cap nen ni nena seran separats dels seus pares per motiu de la lepra. També reconeix el dret de les persones afectades, que en algun moment han estat obligades a viure aïllades per les polítiques oficials vigents, que segueixin en els hospitals o comunitats que s'han convertit en la seva llar, si ho volen, i si és inevitable, que els reconeguin el dret a participar activament en les decisions que afecten el seu futur.

És a dir, ens trobem de nou que es posen mesures d'aïllament per protegir la salut pública, d'una banda, i ens trobem amb el dret dels malalts a no tenir discriminació per la seva malaltia, de l'altra.

Si avui en dia la lepra es pot caracteritzar com una malaltia «crònica estable»³¹ -i en molts països virtualment desconeguda- aquest progrés es deu en primera línia a la introducció de quimioteràpics i antibiòtics efectius.

Tractament i prevalença de la lepra

Fins a mitjan segle passat, el tractament de la lepra era una barreja de «conjuracions màgiques» i alguns remeis més o menys pal·liatius. Al segle XIX es va descriure l'anomenat *méthode de Beupersuy*, que consisteix en l'aplicació local d'oli de nou de Cashew, combinat amb petites dosis de mercuri. Una altra teràpia, especialment per a les primeres fases de la malaltia, consisteix a administrar de cinc a deu dosis de quinina per combatre els atacs febrils. La quinina és un dels pocs medicaments efectius d'aquesta època, i s'utilitzava gairebé per a tot. Per mantenir netes les úlceres que no cicatritzaven s'aplicava un unguent de resina.³⁹ Es va emprar amb cert èxit l'oli de Chaulmoogra, un extracte de les llavors de *Hydnocarpus wightiana*, administrat o bé com a unguent, per via oral, o bé més tard com a injecció. El tractament amb aquest oli ja es troba a l'Índia al sisè segle abans de Jesucrist (*Sushruta Samhita*). Al final del segle XIX, el Chaulmoogra estava reconegut com l'únic medicament que es podia considerar com una espècie de tractament efectiu. No obstant això, el seus efectes secundaris eren considerables. Per disminuir-los, una empresa alemanya va desenvolupar l'any 1909 una preparació amb el nom d'Antileprol, que contenia esters etílics de l'oli. Deu anys més tard, es va preparar a Hawaii una combinació d'aquests esters amb àcids grassos de l'oli per a l'administració intramuscular. Tot i que els resultats eren prometedors en pacients joves, no ho eren en gent gran amb lepra de llarga duració. La valoració final dels metges era que «de moment no podem dir que els es-

ters etílics de Chaulmoogra constitueixin una cura de la lepra». Tot i això, l'oli continuava sent el tractament d'elecció fins que es va començar l'era de la dapsona.^{48,49}

El 1941-43, Guy Henry Faget, del llavors National Hansen's Disease Center de Carville (Louisiana, EUA), va injectar per via intravenosa una sulfona: Promin® -una innovació pregonada com "el miracle de Carville" i com el primer tractament que va justificar l'esperança que un dia es pogués guarir la malaltia.⁵⁰ Cinc anys més tard, Robert G. Cochrane va administrar per via intramuscular el mateix derivat a l'Índia;⁵¹ i el 1947 John Lowe a Nigèria i Robert Cochrane a l'Índia van usar per via oral la substància mare de Promin®, la dapsona, en primera línia per reduir la toxicitat del tractament amb Promin®.⁵² La dapsona (DDS) és diaminodifenilsulfona, un inhibidor de la síntesi de l'àcid dihidrofòlic -sintetitzat ja el 1908 pel laboratori alemany Fromm&Whittmann- i va ser el medicament més efectiu i menys tòxic del grup de les sulfones contra *M. Leprae*.^{53,54}

A partir de llavors, la monoteràpia amb dapsona a llarg termini (fins a vint anys) era la teràpia estàndard de la lepra, però no obstant això s'observaven recaigudes freqüents, fins i tot després de tractaments molt perllongats. I després, els anys seixanta, van sorgir els primers informes de resistència contra el medicament, i a partir dels anys setanta es descobrien cada vegada més resistències (mundialment, en un 2-3 % de pacients; a certs països, fins a un 19 %). Per tant, la dapsona ja no podia considerar-se el tractament més adequat de la lepra.^{52,55,56}

En la mateixa dècada havien aparegut dues noves substàncies prometedores per a la quimioteràpia: la rifampicina i la clofazimina. La rifampicina va resultar molt efectiva: una dosi única de 600 mg eradicava un 99,9 % dels gèrmens. No obstant això, el medicament produïa resistència molt ràpidament, men-

tre que les resistències contra la clofazimina apareixien menys freqüentment.^{57, 58, 59}

En un informe publicat l'any 1982, un grup d'experts de l'OMS va informar de la introducció d'una teràpia nova, una combinació de rifampicina/clofazimina amb dapsona (MDT = *multiple drug treatment* o *multidrug treatment* o PQT = *poliquimioteràpia*). Aquesta teràpia va resultar molt efectiva, i encara representa la teràpia estàndard de la malaltia.⁶⁰ Aquest èxit va induir la 44a Assemblea Mundial de la Salut, que va tenir lloc el 1991 a Ginebra, a proclamar «l'eliminació de la lepra com a problema de salut pública» per l'any 2000⁶¹ -una meta bastant ambiciosa que ja s'havia proposat l'any 1986. No obstant això, el prudent suplement «com a problema de salut pública» va desvetllar que l'OMS es donés per satisfeta amb una reducció de la malaltia a una prevalença mundial de casos registrats de <1:10.000/població, és a dir, amb la reducció al nivell d'una «malaltia poc freqüent». Se suposava que —una vegada arribat a aquest *cut-off point*- la transmissió de la malaltia seria interrompuda. Però la història de la medicina ha demostrat que només amb quimioteràpia l'eliminació (o fins i tot l'eradicació) d'una malaltia infecciosa bacteriana és difícil.^{31,58,62,63}

Per evitar confusió entre els termes *control*, *eliminació*, *eradicació*, etc., s'exposen les definicions que W. R. Dowdle va establir per a finalitats epidemiològiques l'any 1998, en un butlletí de l'OMS: «control d'una malaltia» significa «reducció de la seva incidència, prevalença, morbiditat o mortalitat a un nivell localment acceptable com a resultat d'esforços deliberats»; «eliminació de malaltia» és la «reducció a zero de la incidència d'una malaltia específica en una àrea geogràfica definida»; «eliminació d'infecció» és la «reducció a zero de la incidència d'una infecció causada per un agent específic en una àrea geogràfica definida»; «eradicació» és la «reducció permanent a zero de la

incidència mundial d'una infecció causada per un agent específic». I com a «extinció» es defineix «l'eradicació completa d'un agent patògen específic». ⁶⁴

Com és natural, les dades estadístiques de «prevalença», de «casos nous detectats» o d'«incidència» estan fluctuant considerablement segons les fonts que es consulten. Especialment, les dades de l'OMS difereixen i difereixen encara de les dades comunicades per científics independents o altres veus més o menys crítiques. ⁶⁵ Una de les raons és que s'utilitzen sense definicions clares termes com *prevalença*, *prevalença registrada*, *prevalença benvolguda*, *incidència*, *transmissió*, *control*, *eliminació*, *eradicació*, etc. Per exemple: a mitjan anys vuitanta, la prevalença global *estimada* de casos (registrats o no) va ascendir a 10-12 milions -segons alguns autors fins a 18-, és a dir, uns 26:10.000/població. Però referent als casos registrats, l'OMS va informar al mateix temps d'una prevalença de 5,35 milions a escala mundial, o uns 12:10.000/població. La diferència sembla considerable. ^{36, 66, 67}

L'any 1985, 122 països van informar de lepra endèmica. ³⁶ Les diverses taxes de prevalença van variar moltíssim -entre <1:10.000 i >400:10.000/població—, de manera que la malaltia estava repartida de manera molt desigual, i es concentrava en un =90 % dels casos en països subdesenvolupats. ⁶⁷ El 1994, el nombre benvolgut de casos havia caigut a 2,7 milions, dels quals, segons l'OMS, només 1,9 milions figuraven en els registres. ³⁶

Anys abans de la màgica data del 2000 es va arribar a una situació paradoxal, perquè precisament per l'èxit dels programes, el nombre de pacients en els centres per a leprosos havia disminuït de tal manera que la relació cost-efectivitat dels programes corria perill. Això va portar a un desmantellament dels centres

de leprosos. Alguns es combinaven amb centres de tuberculosi; uns altres s'integraven en els serveis de medicina general.^{58,68}

El 1998, el Comitè d'Experts sobre la Lepra de l'OMS es va posar d'acord per «revisar la situació global i la tecnologia disponible per a l'eliminació de la lepra, identificar els obstacles que romanen i recomanar mesures apropiades per al futur». Es va decidir que la durada del tractament per a la lepra multibacil·lar (MB) es podria reduir a dotze mesos. El problema de recaigudes després d'acabar el tractament no es va considerar, encara que hi havia indicis que pacients amb alta càrrega de bacils (índex bacterià 4-6) tenien recaigudes freqüents.⁶⁹ No obstant això, es va tractar la gran majoria de pacients MB durant només dotze mesos (quatre anys més tard, fins i tot es va suggerir «la implementació d'un tractament uniforme de sis mesos de poliquimioteràpia per a tots els pacients MB»). Aquest any 1998 va marcar un canvi de rumb en la lluita contra la lepra -a partir d'aleshores, l'estratègia era controlar la malaltia, no eradicar-la.

Els crítics van objectar que les recomanacions de 1998 sí que havien ajudat a aconseguir l'ambiciós objectiu de la 44a Assemblea Mundial de la Salut de 1991, però no tant a causa de la reducció de la transmissió de la lepra, sinó més aviat a causa del decreixement de la prevalença registrada *en escurçar la durada de la teràpia*. Semblava que, canviant teràpies, definicions i maneres de registre, l'OMS esperava aconseguir de totes maneres «l'eliminació de la lepra com a problema de salut pública» fins a l'any 2000.^{58,70, 71, 72}

I realment, l'any 2000 l'Organització es va veure en condicions de declarar que la meta de l'any 1991 s'havia aconseguit *globalment*, i que la prevalença mundial *registrada* havia baixat a 597.232 o <1:10.000/població. No obstant això, la inci-

dència s'havia mantingut gairebé constant fins a l'any 1995, entre 500.000 i 600.000 casos globalment, i després havia crescut a >700.000 l'any 2000.⁷³ L'OMS va atribuir aquest increment a l'augment de l'interès públic, i a la *recerca activa* de casos.^{58, 74, 75}

Dels 122 països que el 1985 havien reportat lepra endèmica, el 2002 n'havien quedat dotze, un nombre que va baixar a nou l'any següent.^{76, 77} Aquests nou països -Índia, el Brasil, Nepal, Moçambic, Madagascar, Angola, República d'Àfrica Central, Congo i Tanzània- van representar un 84 % de la prevalença global, i un 88 % dels 515.000 nous casos detectats.³⁶ Així, entre 1985 i 2002, la prevalença global havia baixat per un 95 %.^{31, 78} I a l'agost de 2005 l'OMS va donar a conèixer que des de l'any 1985 s'havien tractat més de 14 milions de pacients amb MDT (o PQT).⁷⁹

El mateix any 2005, l'OMS va llançar una nova «estratègia global per seguir reduint la càrrega de lepra i per sostenir activitats pel període 2006-2010»,⁷⁷ una publicació que -segons experts- «justificava l'esperança que en el futur no es posi un èmfasi major precisament en l'eliminació»⁵⁸ i que reconeixia «que una eradicació de la lepra no és possible amb els mitjans actuals. En vista dels molts comentaris poc realistes en anys recents, això és un reconeixement útil.[...] La lepra no és una malaltia que es pugui eradicar».⁶⁵ Semblava que a tot arreu creixia la sensació que, almenys de moment, calgués acontentar-se amb el fet que la lepra era una de les *malalties cròniques estables* que estava efectivament *controlada*.^{80, 81}

Per corroborar-ho, heus aquí algunes dades oficials: a principi de l'any 2005 hi havia una prevalença registrada global de 286.063 casos; durant l'any passat s'havien detectat 407.791 nous casos; comparat amb l'any 2003, la detecció de nous casos havia decregut en un 21 %. Llavors, a nou països, la lepra

encara s'havia de considerar un *problema de salut pública* amb <1 cas per 10.000 habitants: Angola (2.496 casos o 1.6:10.000); Brasil (30.693 o 1.7:10.000); República Centreafricana (438 o 1.1:10.000); Congo (10.530 o 1.9:10.000); Índia (148.910 o 1.4:10.000); Madagascar (4.610 o 2.5:10.000); Moçambic (4.692 o 2.4:10.000); Nepal (4.699 o 1.8:10.000), i Tanzània (4.777 o 1.3:10.000). Això eren en total 211.845 casos, o un 74 % de la prevalença registrada global.⁷⁹

A principi de l'any 2006, la prevalença registrada havia caigut un 23 % i els nous casos detectats un 27 %.⁸² Un any després, la prevalença registrada global havia pujat lleugerament, a causa d'un augment de prevalença al Brasil. Aquest país, i tres més, superaven encara el *cut-off point* d'1:10.000/població.⁸³ A principi de 2008, la tendència havia girat una altra vegada. Aquest any, 119 de 122 països van informar haver aconseguit l'objectiu de l'eliminació de la lepra com a problema de salut pública; és a dir, d'haver reduït els casos registrats a <1:10.000/població; només el Brasil, Nepal i Timor Leste no havien aconseguit la meta.⁸⁴ L'any 2009 encara es van detectar 244.796 casos nous a escala global, 133.717 dels quals (54 %) eren a l'Índia. Allí, la part de nens infectats recentment va ser alta (13.331 o gairebé un 10 %), la qual cosa va significar que la transmissió de la lepra no havia decrescut. I el 2010, l'*Indian Journal of Dermatology* va informar que la taxa d'incidència havia romàs bastant estable en els últims quinze anys.^{63,85,86}

El 2009, l'OMS ja havia publicat la nova estratègia global dels anys 2011-2015 amb el propòsit de seguir reduint la càrrega de la malaltia, particularment les discapacitats de grau 2 (deformacions visibles de mans o peus, així com greus defectes de vista, iridociclitis o opacitats corneals).⁸⁷ A partir d'aquest any, les estadístiques van començar a estancar-se, i al final del primer trimestre de l'any 2010, la prevalença registrada global

era de 211.903 casos o uns 0.3 casos per 10.000/població -amb una població mundial de gairebé $7 \cdot 10^9$ individus-. Com sempre, aquesta prevalença global es componia de les prevalences de països individuals amb epidemiologies molt heterogènies: això es va reflectir en el fet que el 2009 un 77 % dels casos nous s'havien registrat a l'Índia, el Brasil i Indonèsia.⁸⁵ El 2011 la situació no havia canviat substancialment.⁸⁸ És a dir que la lepra -la malaltia que durant mil·lennis havia colpit una part considerable de la humanitat- avui dia no es distingeix d'altres malalties rares que el gènere humà ha tingut, té i amb les quals encara haurà d'aprendre a conviure.

El que s'ha aconseguit en les últimes dècades en la lluita contra la lepra i l'estratègia per al futur (2011-2015), es descriu en un informe de la lepra (*Leprosy fact sheet*) de l'OMS, revisat el febrer de 2010:

- En els darrers vint anys, >14 milions de pacients amb lepra s'han guarit, només uns 4 milions des de l'any 2000.
- La taxa de prevalença (s'hauria d'afegir «registrada») ha caigut un 90 %, de 21,1 casos per 10.000/població el 1985 a <1:10.000 el 2000.
- La càrrega global de la malaltia ha decrescut dràsticament des de 5,2 milions de casos l'any 1985 a 213.036 al final de l'any 2008.
- La lepra s'ha eliminat en 119 de 122 països, on estava considerada un problema de salut pública el 1985.
- Fins ara no s'han presentat resistències contra els medicaments destinats a la lepra, sempre que s'utilitzen en el marc de la poliquimioteràpia.
- Els esforços actuals es concentren en l'eliminació de la lepra a escala nacional als països on encara és endèmica, i a escala subnacional en uns altres.

Les accions següents formen part de la campanya contínua contra la lepra:

- Assegurar que serveis de poliquimioteràpia accessibles i ininterromputs estiguin disponibles per a tots els pacients mitjançant sistemes flexibles de distribució de medicaments.
- Assegurar la sostenibilitat dels serveis de poliquimioteràpia integrant els serveis de control de lepra en els serveis mèdics generals i fomentant la capacitat dels col·laboradors d'aquests serveis de tractar la lepra.
- Encoratjar els individus amb símptomes que busquin assistència mèdica i tractament primerenc, i estimular l'atenció de la comunitat i promoure el canvi d'imatge de la malaltia.
- Vigilar l'efectivitat dels serveis de poliquimioteràpia, la qualitat del servei mèdic, i el progrés fet en direcció a l'eliminació de la lepra pels sistemes de vigilància sanitària nacionals.⁸⁹

Fins aquí la situació global. I què es pot dir sobre la situació a Espanya i a la Unió Europea?

Al llarg del 2010, al nostre país es van notificar disset nous casos de lepra. Espanya presenta una mitjana anual de 15-20 casos nous de lepra. La majoria són persones d'altres països que resideixen aquí però també es dona algun cas autòcton, generalment de zones històricament endèmiques: Andalusia, Galícia i Comunitat Valenciana.

A la província d'Alacant hi ha el sanatori de Fontilles, situat a la Vall de Laguar. El desembre de 2010 hi havia 48 ingressats, dels quals 42 resideixen al pavelló Pare Ferrís i 6 al pavelló de matrimonis, un edifici organitzat en petits aparta-

ments. A més, hi ha 99 pacients més que són atesos en règim ambulatori.

El 2010 van morir quatre residents i va haver-hi cinc registres nous, que són controlats de forma ambulatoria. Aquests pacients són naturals de Senegal, Benín, Veneçuela, Mali i Espanya. A més van ser atesos un total de 33 pacients, procedents de l'Hospital Marina Salut de Dénia.⁹⁰

La controvèrsia del tractament amb talidomida

Per tractar aquest punt hem d'indicar que com a complicacions de la lepra cal distingir dos tipus de «reaccions». La reacció de tipus I o reacció d'inversió és la conseqüència d'un increment de la resposta immunitària mitjançant limfòcits, i per tant representa una vigorosa resposta de l'hoste contra *M. leprae* en la pell o els nervis. Entre uns altres símptomes hi ha danys neurals, a vegades greus, que poden portar a deformacions visibles (discapacitat de grau 2).^{91,58,62}

La reacció de tipus II o reacció en forma d'eritema nodós leprós (ENL) és una reacció antígen-anticòs que involucra el sistema del complement. Apareixen nòduls cutanis, generalment acompanyats d'una síndrome sistèmica amb febre, pèrdua de pes i dolors, neuritis, uveïtis, artritis, orquitis,⁹¹etc. L'ENL ja s'havia descrit abans de la introducció de la quimioteràpia: solia presentar-se en un 80 % de pacients lepromatosos⁵⁹ i «causava (de vegades) més discapacitat que la lepra lepromatosa subjacent, que és el motiu més freqüent d'hospitalització».^{91 92}

A la Unió Europea, aproximadament, 750 habitants o 0.02:10.000/població estan afectats per aquesta complicació.⁹³ Com a indicació per a l'eritema nodós leprós es va designar

com a medicament orfe una substància amb un passat infaust: la talidomida. El medicament va tenir la designació d'orfe sol·licitada per dos patrocinadors: un ho va fer el 28 de desembre de 2000 i l'altre el 20 de novembre de 2001, cosa que significa que va ser dels primers medicaments designats com a orfes, ja que el Reglament que els regula es va publicar el gener del 2000. Malgrat això fins ara a la Unió Europea no s'ha autoritzat la talidomida com a tractament de l'eritema nodós leprós.

Recordem els esdeveniments:

L'any 1964, el Dr. Jacob Sheskin, professor de la Hebrew University of Jerusalem i metge del Hadassah University Hospital, va descobrir que la talidomida era un remei excel·lent contra la reacció de tipus II -un pacient en estat crític va ser tractat amb talidomida com a tranquil·litzant, i va experimentar una remissió dramàtica de la seva lesió cutània al cap de dotze hores.^{94, 95, 96, 97, 98}

No obstant això, la talidomida havia estat la protagonista d'un dels escàndols farmacològics més greus del segle passat. La substància, sintetitzada a Alemanya pel laboratori Chemie Grünenthal, va arribar al mercat alemany com a sedant/hipnòtic a l'octubre de 1957 sota la marca Contergan®. Poc després en va començar l'exportació a nombrosos països del món.^{99,96,97,100} Una de les excepcions era EUA. Allí, el laboratori Richard Merrell havia sol·licitat el registre, però se li va denegar advertint que no hi havia cap evidència sobre l'efecte del preparat en el fetus.^{99,96}

A Alemanya, l'any 1956, el farmacòleg Hermann Jung va publicar els resultats d'un estudi en 300 pacients, i va arribar a la conclusió que el nou sedant estava «ben tolerat».¹⁰¹ A aquesta valoració va contribuir molt l'observació que era pràcticament

impossible de suïcidar-se amb talidomida.⁹⁹ Per tant, l'empresa va utilitzar la característica de la *innocuitat* del Contergan® de manera abundant en la seva publicitat. Així, Contergan® es va fer molt popular entre pacients i metges, i ja l'any 1959 era l'hipnòtic més venut a Alemanya, ja que constituïa la meitat del volum de vendes de Chemie Grünenthal.⁹⁹

No obstant això, a partir de l'any 1959 van arribar els primers informes sobre efectes secundaris de Contergan®. El desembre de 1960 es va publicar una carta a l'editor en el *British Medical Journal*, que caracteritzava la talidomida com a neurotòxic. Altres el seguien.^{102,103,104} Un any més tard, es van descriure tretze casos de neuropatia perifèrica predominantment sensorial amb debilitat muscular proximal. Aleshores, l'empresa va sol·licitar l'obligació de recepta mèdica per al preparat.^{99,105}

Entretant, el 1959 s'havia publicat el cas d'una anomalia rara congènita -la focomèlia- en una nounada.¹⁰⁶ Això va contribuir al fet que s'intensifiqués una sospita ja existent i molt més greu que la de la toxicitat neural: que la talidomida tenia un efecte teratogen. El novembre de 1960 un farmacèutic alemany es va dirigir al laboratori amb la pregunta sobre si l'ús de Contergan® podria portar a deformacions infantils.^{107,99} Grünenthal ho va negar. Però en el període següent s'acumulaven informes sobre un increment insòlit de malformacions infantils congènites prèviament rares.⁹⁹ El 1961, la revista mèdica alemanya *Medizinische Welt* va parlar del fenomen, i va informar de 95 casos de malformacions.¹⁰⁸ I el 26 de novembre de 1961, la *Welt am Sonntag*, un dominical popular alemany, va sortir amb el titular: «Criatures deformes per culpa de pastilles?». L'endemà mateix el laboratori va retirar Contergan® del mercat.⁹⁹

Encara al desembre del mateix any va aparèixer la primera publicació internacional que va discutir la teratogènia

de la talidomida,¹⁰⁹ seguida d'una onada de publicacions sobre el mateix tema. Les deformacions van afectar entre finals dels anys cinquanta i principis dels seixanta uns 12.000 nounats, notablement a Alemanya, Bèlgica, Suïssa, Suècia, Austràlia i el Regne Unit.^{96,99 100, 110}

Espanya va ser el país que més tardanament va retirar la talidomida del mercat, concretament el 21 i 22 de gener de 1963.

El procés contra Grünenthal es va allargar fins al 18 de desembre de 1970, i va ser sobresegut per «falta de motiu» sense acusació, segons l'article 153.3 del codi de procediment penal alemany.¹¹¹ Grünenthal, entretant, s'havia declarat disposat a indemnitzar les víctimes del medicament amb 100 milions de marcs. No obstant això, l'escàndol de Contergan® va contribuir considerablement al debat públic sobre els efectes indesitjats de medicaments, i les reivindicacions d'un control més efectiu de la seva seguretat.⁹⁹

Les denúncies encara es mantenen a l'actualitat, i ho demostra el fet que el 20 de juny de 2011 l'Associació de Víctimes de la Talidomida a Espanya (AVITE) va presentar als jutjats de primera instància de Madrid una demanda de conciliació, contra Grünenthal i Ucb Pharma¹¹², laboratoris que van comercialitzar el medicament a Espanya. L'any 2010 es va aprovar el Reial decret 1006/2010¹¹³, pel qual es regula el procediment de concessió d'ajuts a les persones afectades per la talidomida a Espanya durant el període 1960-1965. La mateix pàgina d'AVITE informa que la fundació alemanya de Contergan® manté el termini obert per a sol·licituds d'indemnització i pensions vitalícies. Això torna a confirmar el risc per als fabricants de medicaments en relació amb indemnitzacions per efectes no

desitjables, com hem comentat en parlar de les contaminacions dels derivats del plasma.

Aquest greu episodi va fer que s'iniciés una modificació de la normativa dels diferents països, més exigent pel que fa a l'eficàcia, la seguretat i la qualitat dels medicaments. El Congrés dels Estats Units d'Amèrica va aprovar el mateix any 1961 una sèrie de reformes per incloure l'establiment de límits estrictes per a la verificació i distribució dels fàrmacs i es van fer esmenes en les quals, per primer cop, es reconeixia que l'efectivitat havia de ser requerida i establerta abans de la comercialització.¹¹⁴

A la Unió Europea va sorgir la necessitat d'harmonitzar les legislacions europees i es va aprovar la Directiva 65/65/CEE, de 26 de gener, relativa a l'aproximació de les disposicions legals, reglamentàries i administratives sobre medicaments i la Directiva 75/318/CEE del Consell, de 20 de maig, relativa a l'aproximació de les legislacions dels estats membres sobre normes i protocols analítics toxicofarmacològics i clínics en matèria de proves d'especialitats farmacèutiques.

A Alemanya, país on hi van haver molts casos produïts per la talidomida, la tragèdia va afavorir l'aprovació de la Deutsches Arzneimittelgesetz, de 1978, a partir de la qual el Bundesgesundheitsamt tenia la possibilitat de fer els controls de qualitat, efectivitat i innocuïtat dels medicaments.⁹⁹

A Espanya, l'inici dels canvis en la normativa se situa en el Decret 2464/1963, de 10 d'agost, pel qual es regulen els laboratoris d'especialitats farmacèutiques i el registre, la distribució i la publicitat,¹¹⁵ i l'Ordre de 12 d'agost de 1963, que desenvolupa determinats aspectes del Decret.¹¹⁶

Així la desgràcia de la talidomida es pot considerar com la propulsora de la nova era de la regulació del medicament tant a Europa com als Estats Units.

Però amb la retirada del mercat l'any 1961 i l'epíleg jurídic, la carrera farmacològica de la talidomida no havia acabat. Com ja s'ha esmentat, el Dr. Jacob Sheskin va descobrir que era un remei excel·lent contra l'eritema nodós leprós.^{94,117} Deu anys després, la talidomida ja s'havia administrat a més de cinc mil pacients amb ENL amb el resultat impressionant d'un 99 % de remissions.¹¹⁸ I una altra vegada, deu anys més tard, s'havia intentat utilitzar la talidomida contra un nombre impressionant de diferents malalties, trastorns i símptomes: des de les ulceracions greus associades amb la malaltia de Behçet fins a la síndrome de l'empelt contra l'hoste (*graft versus host disease*, GVHD).^{97,119} Un estudi recent nord-americà suggereix que anàlegs de la talidomida supprimeixen la síntesi del FNT- (*tumor necrosis factor*-), i que aquest efecte podria servir en el tractament de malalties en les quals aquesta citocina es considera elevada, com l'Alzheimer, el parkinsonisme, o l'esclerosi lateral amiotròfica.¹²⁰ Però encara que això fos així, el gran problema del medicament —la teratogènia— no està resolt.

Probablement per això un alt funcionari de l'OMS va publicar -ja l'any 2003- un treball declarant que «no hi ha lloc per a la talidomida». Seguint la seva argumentació, «avui dia l'ENL representa una complicació rara, limitada a una part petita de pacients multibacilars. Moltes de les reaccions són de naturalesa suau i no requereixen cap tractament específic excepte amb analgèsics i antipirètics. Per als que sofreixen de neuritis associada, el medicament d'elecció és la prednisolona. Per a reaccions recurrents hi ha la clofazimina».^{121,58}

Aquest article va produir controvèrsia sobre si l'ENL es devia considerar una malaltia poc freqüent o no. Perquè l'any 2003, almenys en certes regions del món amb lepra endèmica, l'ENL no es podia minimitzar com un fenomen estrany.^{122,123,124,125,126} I avui en dia sembla que, en un país com l'Índia, la talidomida està rehabilitada.⁶³

Als Estats Units la talidomida ha estat declarada com a medicament orfe per al tractament de l'ENL i també per a altres tractaments, com el de la malaltia de l'empelt contra l'hoste, de la malaltia de Crohn, de la sida associada a la síndrome de caquèxia per càncer, i per al tractament del mieloma múltiple. La FDA en va autoritzar la comercialització per al tractament d'ENL l'any 1998 i de mieloma múltiple a final del 2006¹²⁷, amb la denominació Thalomid® Celgene, i ho va fer per procediment accelerat per la utilització de talidomida en combinació amb dexametasona, per al tractament del mieloma múltiple recentment diagnosticat. No obstant això, la FDA va reservar el control de la comercialització als EUA via el *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*.

En aquest sentit, hem de recordar que a Espanya la talidomida també està considerada un medicament d'especial control mèdic des de l'any 1985. Per ordre ministerial,¹²⁸ es regulen els medicaments d'especial control pel que fa a la prescripció i dispensació; el Reial decret 1345/2007,¹²⁹ que regula l'autorització de medicaments, també ho va recollir en establir els medicaments que requereixen prescripció mèdica restringida. Ara bé, encara que la talidomida està considerada medicament d'ECM a Espanya, actualment no coneixem que estigui comercialitzada.

A Canadà, on no està aprovada la talidomida (Minuck et al.),¹³⁰ creuen que l'accés a aquest medicament és un problema

i consideren necessari modificar la normativa. Han arribat a la conclusió, després de valorar unes enquestes dirigides a 441 professionals hematòlegs —dels quals 122 van respondre l'enquesta—, que un 22 % dels professionals no són conscients de les implicacions legals d'obtenir la talidomida d'altres països. Això és un fet que també ens trobem a Espanya, que molts metges desconeixen la normativa que regula el medicament.

A la Unió Europea, com hem comentat abans, la talidomida va ser designada com a medicament orfe per al tractament de l'eritema nodós leprós en dues ocasions, l'any 2000 i 2001; per al mieloma múltiple l'any 2001, en resposta a tres sol·licituds —de les quals sols una es va arribar a autoritzar per fer-ne la comercialització com a Thalidomida Celgene® el 16 d'abril del 2008; en els altres casos es va retirar la designació d'orfe per petició del patrocinador: el novembre del 2010, en el cas de l'ENL i el desembre del 2008 pel tractament de l'empelt contra l'hoste.

Les raons poden ser diverses. Una podria estar relacionada amb l'actitud negativa sobre la utilització de la talidomida per a l'eritema nodós leprós de representants de l'OMS, com ja s'ha comentat abans. També la limitació per fer assajos clínics pel reduït nombre de pacients, malgrat que la normativa preveu aquesta dificultat i permet autoritzar aquests medicaments, però condicionat a fer un programa de seguiment del medicament. La responsabilitat del titular de l'autorització és gran, ja que, tal com assenyala Valverde,¹⁸ «el risc que es produeixin reaccions adverses, que poden donar costos financers molt elevats en indemnitzacions, és molt alt, amb relació als beneficis econòmics, però la societat després paga, amb vides humanes, aquesta absència de medicaments bàsics; aquí és necessària una reflexió política, social i jurídica a fons».

Ens trobem, doncs, en la situació que per al tractament del mieloma múltiple hi ha l'autorització de la Unió Europea; en canvi no està comercialitzat a Espanya, però sí a altres països com ara Alemanya, França i Regne Unit. Val la pena recordar que els medicaments orfes han de seguir per a la seva comercialització el procediment de registre centralitzat. Després, el titular de l'autorització ho presenta als estats membres que consideri per a la seva comercialització, els quals han de presentar la documentació del material de condicionament específic propi de cada estat, i els tràmits de preu i finançament. Això fa que un medicament autoritzat per l'Agència Europea del Medicament no es comercialitzi en tots els estats membres al mateix temps.

I això ens porta a fer una darrera consideració: l'accés dels malalts que pateixen aquestes malalties a aquests tractaments.

L'accés a medicaments orfes

L'accés a medicaments en condicions especials no és un aspecte aïllat o excepcional a Espanya, ja que segons la informació del Ministeri de Sanitat, l'any 2008 se'n van presentar 60.000 sol·licituds a l'AEMPS; el 50 % estaven relacionades amb medicaments estrangers; un 35 amb una determinada via d'administració i dosi del producte, al qual se li atorga l'autorització de comercialització amb medicaments en condicions diferents a les previstes a la fitxa tècnica, i un 15 % amb medicaments en investigació. La majoria d'aquestes sol·licituds eren de medicaments oncològics, oftalmològics i dermatològics. En l'àmbit de les malalties poc freqüents és on hi havia un nombre més elevat de peticions d'ús compassiu.¹³¹

Per exemple, en el cas de la talidomida, no comercialitzada a Espanya, com s'hi podrà accedir?

Una possibilitat serà com a medicament estranger, d'acord amb el que estableix el Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials.¹³² Es pot sol·licitar per procediment individualitzat (per un pacient) a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a través de les conselleries de sanitat o centres designats per aquestes, o a la direcció del centre hospitalari. Caldrà, entre d'altres, el consentiment informat del pacient, però es demanarà en el moment de l'administració del medicament.

L'altre procediment és seguir un protocol d'utilització del medicament. Se sol·licitarà la quantitat de medicament indicant que el malalt s'ajusta al protocol d'utilització establert. D'aquesta manera se'n facilita la tramitació.

Però pot sorgir una pregunta: seria possible prescriure una fórmula magistral amb la talidomida? En aquest cas s'hauria de complir el que estableix la Llei 29/2006, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris,¹³³ la qual indica que les fórmules magistrals s'elaboraran amb substàncies d'acció i indicació legalment reconegudes a Espanya.

La Sentència del Tribunal Superior de Justícia de la Comunitat de Madrid, de 6 de març de 2007,¹³⁴ indica que les accions i indicacions reconegudes a Espanya «són aquelles les quals l'eficàcia i la seguretat ha estat avalada per assajos clínics» (el tribunal es basa en l'informe de l'AEMPS de l'1 d'agost de 2001). D'altra banda, la mateixa AEMPS, en una nota tramesa a la Conselleria de Sanitat de la Generalitat de Catalunya,¹³⁵ aclareix que «el registre de medicaments té caràcter constitutiu

i sols es poden considerar autoritzats els que consten en el registre. Els medicaments l'autorització dels quals s'ha extingit o donat de baixa no s'han de considerar autoritzats».

Tenint en compte aquests aclariments, caldria dir que com que el medicament ha estat autoritzat per l'Agència Europea del Medicament i registrat en aquesta agència, la substància —en aquest cas la talidomida— es podria formular, sempre que fos per a la indicació i en les condicions que estableix la fitxa tècnica del medicament, encara que no estigui comercialitzada a Espanya. Ara bé, per a la prescripció i dispensació s'hauria de seguir el que s'estableix per als medicaments d'ECM.

En el cas que el metge prescriu la Thalidomida Celgene® per a un malalt que pateix la reacció de tipus II de la lepra (indicació no recollida a la fitxa tècnica del medicament autoritzat), la utilització del medicament s'hauria d'adaptar al que indica el Reial decret 1015/2009, i seguir el «procediment d'utilització de medicaments en condicions diferents a les que figuren en la fitxa tècnica del medicament». En aquest cas no es requerirà l'autorització de l'AEMPS, però aquesta podrà establir recomanacions d'ús, que es tindran en compte en l'elaboració de protocols terapèutics assistencials dels centres sanitaris. El metge responsable del tractament haurà de justificar la utilització del medicament a la història clínica, informar el pacient dels possibles beneficis i riscos potencials i obtenir-ne el consentiment informat. Però d'acord amb el que assenyala Bombillar,¹³⁶ el Reial decret 1015/2009 no indica com pot actuar el pacient quan el metge no consideri viable l'accés a un medicament en condicions diferents a les autoritzades a la fitxa tècnica, si aquest s'empara en la *lex artis*.

Aquest procediment facilita l'accés als medicaments orfes, que estan designats però no autoritzats per a aquesta indicació.

La formulació magistral de talidomida per a ENL plantejaria una limitació de tipus jurídica, ja que la indicació no està reconeguda a Espanya i un dels requisits per poder prescriure i elaborar una fórmula magistral és que la mateixa contingui principis actius d'acció i indicació legalment reconeguda a Espanya, d'acord amb la Llei 29/2006.

En el cas de medicaments no autoritzats, que es considerin medicaments en investigació, l'accés és com a ús compassiu, i en aquesta situació s'ha de sol·licitar l'autorització a l'AEMPS. Es poden seguir dos procediments: accés individualitzat i autorització temporal d'utilització. En el primer cas, el sol·licita el centre hospitalari amb el vistiplau del director del centre, que requereix una justificació documental sobre la necessitat d'utilització perquè no hi ha una altra alternativa terapèutica. Cal recordar que l'ús compassiu sols es permet en el cas que o bé el medicament estigui subjecte a una autorització de comercialització o bé que s'estiguin fent assajos clínics (aquest requisit el recull la normativa espanyola en compliment del Reglament CE 726/2004).

L'autorització temporal d'utilització de medicaments en investigació al marge d'assajos clínics l'atorga l'AEMPS, en el cas que el medicament estigui en una fase avançada d'investigació clínica, o per als medicaments que estan pendent d'autorització de comercialització, i sempre que se'n prevegi la utilització per a un nombre significatiu de malalts.

Tant un procediment com l'altre requereixen que l'administració del medicament es dugui a terme en un centre hospitalari i que el promotor de l'assaig clínic o el sol·licitant de l'autorització de comercialització es comprometi a facilitar el medicament en investigació.

Per acabar voldria fer un comentari al fet que es designen molts medicaments com a orfes però una proporció molt reduïda arriba al mercat. Hi ha molts motius, però principalment en destacaré un, que hem pogut constatar a la base de dades que elabora el nostre grup, GITER.¹³⁷ Alguns promotors de la designació de medicaments orfes són investigadors o institucions de caràcter públic, com per exemple, universitats o departaments universitaris, que han desenvolupat medicaments i en demanen la designació a l'Agència Europea de Medicaments. Tanmateix, el procés es pot aturar en aquest punt perquè no estan capacitats legalment per poder-ne sol·licitar la comercialització (necessiten l'autorització com a laboratori farmacèutic). Així, el promotor ha de cercar una empresa per poder transferir la designació a un altre promotor que pugui desenvolupar i comercialitzar el medicament.

No obstant això, les facultats de farmàcia disposen, generalment, d'entitats per poder desenvolupar medicaments, com és el cas del Servei de Desenvolupament de Medicaments de la nostra Facultat de la Universitat de Barcelona, que no sols té una funció docent, sinó també d'assessorament en el desenvolupament tecnològic de medicaments. Altres facultats també disposen de serveis similars. Però aquests no estan autoritzats a elaborar medicaments per comercialitzar o dispensar, d'acord amb al que estableix la Llei 29/2006, que ho reserva als laboratoris farmacèutics per als medicaments de fabricació industrial i a les oficines de farmàcia i serveis farmacèutics en el cas de fórmules magistrals i preparats oficials.

Ara bé, la Llei disposa que si un servei farmacèutic o una oficina de farmàcia no té els mitjans per elaborar una fórmula magistral pot encomanar a una entitat de les previstes a la mateixa Llei, autoritzada per l'Administració sanitària competent, la realització d'una o diverses fases de l'elaboració i/o control de la fórmula magistral. Precepte que també el contempla el

Reial decret 175/2001,¹³⁸ pel qual s'estableixen les normes de correcta elaboració i control de qualitat de les fórmules magistral i preparats oficials.

Davant d'aquesta situació va sorgir la pregunta sobre si aquests serveis de desenvolupament de medicaments de les universitats podrien donar un suport als serveis de farmàcia i oficines de farmàcia.

Si llegim detingudament la norma, s'ha de dir que no, ja que les entitats que ho poden fer són les previstes a la Llei i autoritzades per l'Administració sanitària competent. No obstant això, aquest precepte ha estat interpretat de forma diferent per les administracions de les comunitats autònomes. Algunes d'elles ho han recollit en normatives específiques; per exemple, la Comunitat Valenciana autoritza, en el Decret 14/2006,¹³⁹ l'elaboració per tercers als laboratoris de formulació dels col·legis de farmacèutics. Aragó és encara més permissiu en acceptar «altres entitats»¹⁴⁰; les altres no ho deixen clar o ho limiten a les oficines de farmàcia i serveis farmacèutics.

Deixant a part el debat sobre si realment les comunitats autònomes tenen potestat per regular aquests aspectes —jo personalment en tinc dubtes—, el cert és que en el cas de medicaments que van destinats a malalties poc freqüents l'administració sanitària estatal hauria de considerar alguna excepció a la norma, ja que així ho preveu la Llei 29/2006, en l'article 2.3, en indicar que «el Govern, per assegurar el proveïment de medicaments, pot adoptar mesures especials en relació amb la fabricació, importació, distribució i dispensació. En el cas dels medicaments orfes, el Govern pot adoptar, a més a més, mesures relatives al règim econòmic i fiscal d'aquests medicaments».

Aquesta opció la presento tan sols com una possibilitat per analitzar i reflexionar, ja que podria ser una facilitat per accedir a medicaments no comercialitzats a Espanya i que van destinats a malalties poc freqüents i que, com ja hem vist, suposen una fabricació més reduïda.

Cloenda

En aquesta breu dissertació hem pogut veure que les malalties poc freqüents han estat impulsores i protagonistes de normes que faciliten l'accés dels medicaments a la població, tot i que el camí per recórrer encara és llarg.

El cas de la talidomida ens pot fer reflexionar sobre com actuar davant de medicaments que podríem dir que tenen un *estigma* per haver estat retirats del mercat per motius sanitaris, a causa d'un control menys estricte que l'actual, però que, en el decurs del temps, s'han observat evidències científiques sobre la utilització en determinades malalties. No obstant això, hi ha una resistència per part de l'Administració sanitària a autoritzar-los, encara que es podria utilitzar amb un control especial, un requisit que sí que preveuen algunes regulacions nacionals.

D'altra banda, hem constatat que en el món del medicament les regulacions normatives sempre —o gairebé sempre— són conseqüència de problemes sanitaris o socials; és a dir, la norma és més terapèutica que preventiva.

He dit i

Moltes gràcies per la vostra atenció

Notes Bibliogràfiques

- 1 Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfoque interdisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. *Med.Clin (Barc)* 2003; 121 (8): 299-303.
- 2 Orphan drug and rare diseases at a glance. London 3 de juliol 2007 (EMEA/290072/2007).
- 3 Casamitjana N, Bel E: Malalties poc freqüents i medicaments orfes. *Circular Farmacèutica* 2009; 67: 125-129.
- 4 Orphan Drug Act: Public Law 97-414, de 4 de gener de 1983. Disponible a: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>. [Consultat: 14 d'octubre 2011].
- 5 Therapeutic Goods Regulation, de 18 de desembre de 1997, publicada en "Commonwealth of Australia Gazette" de 24 de desembre, disponible a: <http://scaleplus.law.gov.au/html/pastereg/0/25/top.htm>.
- 6 Reglament (CE) núm. 141/2000 del Parlament Europeu i del Consell, de 16 de desembre de 1999, DO L 18 de 22 de gener de 2000.
- 7 Provost G. Homeless or orphan drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1968; 25: 609.
- 8 Bonet Clois F i Bel Prieto E: Estudio sobre la evolución normativa de los medicamentos huérfanos. En: "Homenaje al Prof. Dr. José Luís Valverde". Sociedad de Docentes Universitarios de Historia de la Farmacia de España. Granada 2011; 735-752.

- 9 Guideline on the format and content of applications for designations as orphan medicinal products And the transfer of designations from one Sponsor to another, 22 July 2004 (ENTR/6283/00). Rev 3, 9 July 2007.
- 10 Reglament (CE) 847/2000 de la Comissió, de 27 d'abril del 2000, que estableix les disposicions d'aplicació dels criteris de declaració dels medicaments orfes i defineix «medicament similar» i «superioritat clínica». DOL 103 de 28 d'abril.
- 11 Procedure for Orphan Medicinal Product Designation: General Principles. (23 June de 2008) Doc. EMEA/14222/ Rev 4.
- 12 General Information for Sponsors of Orphan Medicinal Products (23 de June de 2008) Doc: EMEA/4795/00/ Rev4.
- 13 Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation. Comitè de Medicaments Orfes (COMP) (EMEA) COMP/436/01, 26 de març de 2002.
- 14 Orphan medicines in numbers. The success of ten years of orphan legislation. 3 May 2010 (EMA/279601/2010) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf
- 15 Ordre SCO 3158/2003, de 7 de noviembre, BOE de 14, per la qual es crea l' "Instituto de Investigación de Enfermedades Raras".

- 16 Ordre SLT/233/2009, de 30 d'abril, DOGC de 14 de maig, per la qual es crea la Comissió Assessora en Malalties Minoritàries.
- 17 Valverde J.L: Bases para un estatuto jurídico mundial de los medicamentos. En: El acceso al medicamento. Retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Dirigido por Rafael Barranco Vela y coordinado por Francisco Miguel Bombillar Sáenz. Estudios sobre Derecho y Bienestar Social. Ed Comares. Granada 2010; 1-16.
- 18 Valverde JL i Cabezas MD: La responsabilidad civil por riesgos de desarrollo en el ámbito de los medicamentos. En: En el acceso al medicamento. Retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Dirigido por Rafael Barranco Vela y coordinado por Francisco Miguel Bombillar Sáenz. Estudios sobre Derecho y Bienestar Social. Ed Comares. Granada 2010; 28-52.
- 19 Resolució aprovada per l'Assemblea General de les Nacions Unides. Declaració del Mil·lenni. 13 de setembre de 2000. A/RES/55/2.
- 20 Document Nacions Unides de 19 de març de 2001. Reivindicar els objectius de desenvolupament del Mil·lenni: un enfocament de drets humans.
- 21 Resolució aprovada per l'Assemblea Nacional de les Nacions Unides, S-26/2 sobre Declaració de compromís en la lluita contra el VIH/sida, de 2 d'agost de 2001 (A/RES/S-26/2).

- 22 Resolució aprovada per l'Assemblea General de les Nacions Unides 60/262, de 15 de juny de 2006, sobre Declaració política sobre el VIH i la sida (A/RES/60/262).
- 23 Resolució aprovada per l'Assemblea General de les Nacions Unides 65/277, de 8 de juliol de 2011, sobre Declaració política sobre el VIH i la SIDA: intensificació del nostre esforç per eliminar el VIH i la SIDA (A/RES/65/277).
- 24 Alsina Armengol C: Módulo 5. Organización de la Farmacia actual. Curso de formación continuada. Gestión en la oficina de farmacia. FAES-PHARMA. Health-Care. 2011-2012.
- 25 Llei orgánica 3/1986, de 14 d' abril, BOE del 29, de mesures especials en matèria de salut pública.
- 26 Reglament (CE) núm. 726/2004, del Parlament Europeu i del Consell de 31 de març de 2004, DO L136 de 30 d'abril, pel qual s'estableixen els procediments comunitaris per a l'autorització i el control de medicaments d'ús humà i veterinari i pel qual es crea l'Agència Europea del Medicament.
- 27 Circular 12/91, de 17 d'abril, de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris (DGFPS), sobre Prosereme 5.
- 28 Llei 29/2006, de 26 de julio, BOE del 27, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.
- 29 Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, BOE 7 de novembre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment.

- 30 Reial decret llei 9/2011, de 19 d'agost, BOE del 20, de mesures per a la millora de la qualitat i cohesió del sistema nacional de salut, de contribució a la consolidació fiscal i de pujada de l'import màxim dels avals de l'Estat per 2011.
- 31 Lockwood and Suneetha, Leprosy: Too complex a Disease for a simple Elimination paradigm. Bull WHO 2005; 83(3): 230-235.
- 32 Robbins *et al.* Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.), PLoS ONE. 2009;4(5):e5669.
- 33 Andersen and Manchester, The Rhinomaxillary Syndrome in Leprosy: A Clinical, Radiological and Paleopathological Study. Int J Osteoarchaeol. 1992; 2(2):121-129.
- 34 Kaviraj Kunja Lal Bhishagratna, An English Translation of the Sushruta Samhita. Calcutta 1911;II(V):40-42.
- 35 Griffith [Transl. 1895-6]. The Hymns of Atharva Veda. Hymn XXIII. Kindle Ed., Evinity Publ. Inc. 2009.
- 36 Bennett *et al.* Leprosy: Steps Along the Journey of Eradication. Special Section on Leprosy. Publ Health Rep. 2008;123:198-205.
- 37 Levític 13, 1-17.
- 38 Hill, The Non-Identity of Modern Leprosy and Biblical Leprosy. Read before the Section of Public Health Officials, American Public Health Association. Colorado Springs. Sept. 1913.

- 39 Living. Elephantiasis Graecorum or True Leprosy. The Goulstonian Lectures for 1873, revised and enlarged. Longmans, Green & Co. London 1873;7-8.
- 40 Little *et al.*, Monks & nuns, saints & outcasts: religion in medieval society. Cornell Univ. Press 2000.
- 41 Moraw, Von offener Verfassung zu gestalteter Verdichtung. Das Reich im späten Mittelalter 1250-1490. In: Propyläen Geschichte Deutschlands, ed. Groh. 1985; III: 299.
- 42 Browne: Some Aspects of the History of Leprosy: The Leprosies of Yesterday. Proc.Roy Soc Med. 1975;68:485-493.
- 43 Feeny. The fight against leprosy. American Leprosy Missions. New York 1964.
- 44 Brown, Can social marketing approaches change community attitudes towards leprosy? Lepr Rev. 2006;77:89-98.
- 45 Seibt, Von der Konsolidierung unserer Kultur zur Entfaltung Europas. In: Schieder, ed. Handbuch der europ. Geschichte. Europa im Hoch- und Spätmittelalter. Stuttgart 1987;II:140-141.
- 46 Promoció i protecció de tots els drets humans, civils, polítics, econòmics, socials i culturals, inclòs el dret al desenvolupament. Consell de Drets Humans (vuitè període de sessions). Assemblea General de les Nacions Unides, 12 de juny de 2008 (A/HRC/8/L.18).
- 47 Principis i directrius revisades per a l'eliminació de la discriminació contra persones afectades per la lepra i els

seus familiars. Preparat per Shigeki Sakamoto, membre del Comitè Assessor, de 3 de juny de 2010 (A/HRC/AC/5/2).

- 48 Anonymous. Chaulmoogra Oil Therapy in Leprosy. Calif State J Med 1922;XX(2):64-65.
- 49 Norton, Useful plants of Dermatology. I. Hydnocarpus and chaulmoogra. J Am Acad Dermatol. 1994;31:683-686.
- 50 Faget *et al.* The Promin treatment of leprosy: A progress report. Public Health Rep. 1943;58:1729-1741.
- 51 Cochrane *et al.*, Two-and-a-half years experimental work on the sulphone group of drugs. Lepr Rev. 1949;20:4-64.
- 52 Lowe, Treatment of leprosy with diamino-diphenyl sulfone by mouth. Lancet. 1950;1:145-150.
- 53 Wozel and Barth. Current Aspects of Modes of Action of Dapsone. Int J. Dermatol. 1988;27(8):547-552.
- 54 Wozel. The Story of Sulfones in Tropical Medicine and Dermatology. Int J Dermatol. 1989;28(1):17-21.
- 55 Pettit and Rees, Studies on sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. Lancet. 1964;26:673-674.
- 56 Pearson *et al.*, Primary dapsone resistant leprosy. Lepr Rev. 1977;48:129-132.
- 57 Renault and Ernst, Mycobacterium leprae. In: Mandell, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009, Ch. 251:3172.

- 58 Naafs. Treatment of Leprosy: science or politics? *Trop Med Int Health* 2006;11(3):268-278.
- 59 Naafs. The Treatment of Leprosy. In: *Mycobacterial Disease: developments in serodiagnosis and therapy*, ed. Mulder. Royal Tropical Institute. Amsterdam 1988;313:58-78.
- 60 Report of a WHO study group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. *WHO Tech Rep Ser.* 1982;675:7.
- 61 World Health Assembly. Resolution to eliminate leprosy as a public health problem by the year 2000 (resolution WHA44.9). Geneva: 44th World Health Assembly;1991.
- 62 Jacobson and Krahenbuhl. Leprosy. *Lancet.* 1999;353:655-660.
- 63 Prasad and Kaviarasan. Leprosy therapy, past and present: Can we hope to eliminate it? *Indian J Dermatol.* 2010;55:316-24.
- 64 Dowdle. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ* 1998;76:S22-25.
- 65 Fine. Global leprosy statistics – a cause for pride, or frustration? *Lepr Rev.* 2006;77:295-297.
- 66 WHO. Chemotherapy of leprosy: report of a WHO study group. *WHO Techn Rep Ser.* 847. Geneva WHO 1994.
- 67 Noordeen. The epidemiology of Leprosy. In: Hastings, ed. *Leprosy.* 1st edn. Edinburgh (Scotland) and New York: Churchill Livingstone;1985:1-14.

- 68 Naafs. Leprosy, no longer a public health problem after the year 2000. A political statement to be met. *Memisa Medisch* 1998;64:103-106.
- 69 Girdhar *et al.* Relapses in multibacillary leprosy; effect of the length of treatment. *Lepr Rev* 2000;71:144-153.
- 70 WHO Expert Committee on Leprosy. WHO Technical Report Series. 1998;874:1-43.
- 71 WHO. Report on the third meeting of the WHO technical advisory group on elimination of leprosy. (WHO/CDS/CPE/CEE/2002.29) WHO. Geneva 2002.
- 72 Smith and Richardus. Leprosy Strategy is about control, not eradication. *Lancet*. 2008;371:969-970.
- 73 WHO. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002(Jan 04);77:1-8.
- 74 Naafs. Viewpoint: leprosy after the year 2000. *Trop Med Int Health*. 2000;5:400-403.
- 75 Visschedijk *et al.* *Mycobacterium leprae*-millenium resistant! A review of leprosy control on the threshold of a new era. *Trop Med Intern Health*. 2000;5:388-399.
- 76 WHO. Leprosy Elimination Project: status report 2003. Geneva:WHO;2004.
- 77 WHO. Global Strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (plan period: 2006-2010). Geneva:WHO; 2005.

- 78 Awofeso. The place of Leprosy in the control-elimination-eradication spectrum. Bull WHO. 2005;83(7):558.
- 79 WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2005 (Aug 26);80:289-296.
- 80 Patro *et al.* Is leprosy 'Elimination' a conceptual illusion? Ind J Dermat Vener Lepr. 2011;77:549-551.
- 81 Molyneux. "Neglected" diseases but unrecognized successes-challenges and opportunities for infectious disease control. Lancet. 2004;364:380-383.
- 82 WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2006(Aug 11);81:309-316.
- 83 WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2007(June 07);82:225-232.
- 84 WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:293-300.
- 85 WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2010 (Aug 27);85:337-348.
- 86 Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Lepr Rev. 2002;73:513-516.
- 87 Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy (plan period: 2011-2015). New Delhi. WHO. Regional Office for South-East Asia, 2009 (SEA-GLP-2009.3)
- 88 WHO. Wkly Epidemiol Rec. 2011(Sep 02);86:389-400.
- 89 WHO. Leprosy Fact Sheet. Wkly Epidemiol Rec. 2010 (Feb 05);85:46-48.

- 90 Sanatori de Fontilles. Memòria d'activitats de l'any 2010. http://www.fontilles.org/index.php?option=com_content&view=category&id=24%3Anuestro-trabajo-publicaciones-memoria-activida&layout=blog&Itemid=44&lang=es. Consultat 13 de novembre de 2011.
- 91 Renault and Ernst, Mycobacterium leprae. In: Mandell, Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2009;c.251:3165-3176.
- 92 Lockwood and Bryceson. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns-reply. *Lepr Rev* 2003;74:290-294.
- 93 Public summary of opinion on orphan designation thalidomide for the treatment of erythema nodosum lepra or type II lepra reactions. 15 November 2010. EMA/COMP/1287/03 Rev.1 Committee for Orphan Medicinal Products.
- 94 Sheskin. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol Therap.* 1965;6:303-306.
- 95 Sheskin and Sager. Trials with thalidomide derivatives in leprosy reactions. *Lep Rev* 1968;39:203-205.
- 96 Stirling. Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin in Cutan Med Surg.* 1988;17(4):231-242.
- 97 Gardner-Medwin and Powell. Thalidomide-the way forward. *Postgrad Med J.* 1994;70:860-862.
- 98 Post *et al.* Lepra in Nederland in the periode 1970-1991. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* 1999;138:1969-1963.

- 99 Maio. Zur Geschichte der Contergan-Katastrophe im Lichte der Arzneimittelgesetzgebung. Dtsch Med Wochenschr. 2001;126:1183-1186.
- 100 Perri and Hsu. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. Dermatology online Journal 9(3):5.
- 101 Jung. Klinische Erfahrungen mit einem neuen Sedativum. Arzneimittelforschung. 1956;6:430-432.
- 102 Florence. Is thalidomide to blame? BMJ. 1960;II:1954.
- 103 Burley. Is thalidomide to blame? BMJ. 1961;1:130.
- 104 Kussenberg *et al.* Is thalidomide to blame? BMJ. 1961;1:291.
- 105 Fullerton and Kremer. Neuropathy after intake of thalidomide (Distaval). BMJ. 1961;2:855-858.
- 106 Weidenbach. Totale Phokomelie. Zbl Gynak. 1959;81:2048-2052.
- 107 Kirk. Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe? Stuttgart, Wissensch Verlagsges. 1998.
- 108 Wiedemann. Hinweis auf eine derzeitige Häufung hyp- und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmassen. Med Welt. 1961;12:1863-1866.
- 109 McBride. Thalidomide and congenital abnormalities. The Lancet. 1961;II:1358.

- 110 Leck and Millar. Incidence of Malformations since the Introduction of Thalidomide. *BMJ*. 1962 July, 7:16-20.
- 111 Gemballa. *Der dreifache Skandal. Eine Dokumentation*. Hamburg: Luchterhand. 1993.
- 112 Última Hora. <http://www.avite.org/ultimahora.php>, consultat el 6 de novembre de 2011.
- 113 Reial decret 1006/2010, de 5 de agost, BOE del 6, pel qual es regula el procediment de concessió d'ajuts a les persones afectades per la talidomida a Espanya durant el període de 1960-1965.
- 114 Randall, Teri. Thalidomide has 37-year history. *JAMA* 1990; 263:1474.
- 115 Decret 2464/1963, de 10 d'agost, BOE de 7 d'octubre, pel qual es regulen els laboratoris d'especialitats farmacèutiques i el registre, distribució i publicitat dels mateixos.
- 116 Ordre, de 12 d'agost de 1963, BOE de 16 d'octubre, pel qual es desenvolupen determinats aspectes del Decret 2464/1963, de 10 d'agost, pel qual es regulen els laboratoris d'especialitats farmacèutiques i el registre, distribució i publicitat dels mateixos.
- 117 Sheskin. Further observations with thalidomide in leprosy reactions. *Lepr Rev.* 1965;36:183-187.
- 118 Sheskin. Therapeutische Erfahrungen über den Einfluss des Thalidomid bei der Lepra Reaktion. *Hautarzt.* 1975;26:1-5.

- 119 Gordon and Goggin. Thalidomide and its derivatives-emerging from the wilderness. *Postgrad Med J.* 2003;79:127-132.
- 120 Tweedie *et al.* Thalidomide Analogues Suppress Lipopolysaccharide-Induced Synthesis of FNT-alpha and Nitrite, an Intermediate of Nitric Oxide, in a Cellular Model of Inflammation. *The Open Biochemistry Journal.* 2011;5:37-44.
- 121 Pannikar, The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *Lepr Rev.* 2003;74:286-288.
- 122 Pereira. On thalidomide and WHO policies. *Lepr Rev.* 2003;74:288-290.
- 123 Naafs, The return of thalidomide: new uses and renewed concerns-reply. *Lepr Rev.* 2003;74:294-296.
- 124 Lockwood and Bryceson. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns-reply. *Lepr Rev* 2003;74:290-294.
- 125 Van Brakel and Khawas. Nerve damage in Leprosy: an Epidemiological and clinical study of 396 patients in West Nepal. Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Lepr Rev.* 1994;65-204-221.
- 126 Kumar et al., Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from North India. *Intern J of Lepr.* 2004;72:125-133.
- 127 FDA Application. En: www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm?Index_

- 128 Ordre de 13 de maig de 1985, BOE del 21, sobre medicaments sotmesos a especial control mèdic en la seva prescripció i dispensació.
- 129 Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, BOE de 7 de novembre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment.
- 130 Minuck L, Sibbald R, Peng J, Benjaimal S i Chin-Yee I. Access to thalidomide for the treatment of multiple myeloma in Canada: physician behaviours and ethical implications. *Current Oncology* 2010; 17 (4): 11-19.
- 131 Barranco Vela R. El Estatuto jurídico de los medicamentos huérfanos en la unión Europea: el derecho a la salud de pacientes con enfermedades raras". En: *El acceso al medicamento. Retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud*. Dirigido por Rafael Barranco Vela y coordinado por Francisco Miguel Bombillar Sáenz. Estudios sobre Derecho y Bienestar Social. Ed Comares. Granada 2010; 107-136.
- 132 Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, BOE del 20, pel qual es regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials.
- 133 Llei 29/2006, de 26 de juliol, BOE del 27, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.
- 134 Sentència del Tribunal Superior de Justícia de Madrid (sala contenciosa administrativa Secció 9a). Sentència núm. 287/2007, de 6 març (JUR\2007\150382).

- 135 Nota informativa del Departament de Salut i Direcció General de Recursos Sanitaris de la Generalitat de Catalunya de 15 de maig de 2005.
- 136 Bombillar Sáenz FM: El acceso al medicamento en situaciones especiales: uso compasivo, uso en condiciones distintas a las autorizadas y medicamento extranjero. En: El acceso al medicamento. Retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Dirigido por Rafael Barranco Vela y coordinado por Francisco Miguel Bombillar Sáenz. Estudios sobre Derecho y Bienestar Social. Ed Comares. Granada 2010; 137-162.
- 137 Projecte del FISS de l'Institut de Salut Carlos III. Any 2003, per a la Creació de Base de Dades sobre Informació pel accés i subministrament de tractaments per a malalties poc freqüents.
- 138 Reial decret 175/2001, de 23 de febrer, BOE de 16 de març (modificat per Reial decret 905/2003, d'11 de juliol), pel qual s'estableixen les normes de correcta elaboració i control de qualitat de les fórmules magistrals i preparats oficials.
- 139 Decret 14/2006, de 20 gener, DOGV del 24, estableix la normativa d'aplicació en la Comunitat Valenciana de RD 175/2001.
- 140 Ordre, de 16 de desembre de 2003, del Departament de Salut i Consum, BO Aragó de 7 de gener, de 2004, pel qual es regula l'autorització i acreditació dels serveis de farmàcia i oficines de farmàcia que elaboren fórmules magistrals i preparats oficials.