ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

FDA approval, clinical trial evidence, efficacy, epidemiology, and price for non-orphan and ultra-rare, rare, and common orphan cancer drug indications: cross sectional analysis. BMJ. 2023 May 9;381:e073242

Michaeli T, Jürges H, Michaeli DT.

https://doi: 10.1136/bmj-2022-073242

Dra. Mariló Edo Solsona

Farmacéutica especialista, Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Dr. José Luis Poveda

Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital La Fe de Valencia

Resumen

Los autores del artículo hacen un análisis comparativo de las indicaciones de medicamentos oncológicos huérfanos frente a los no huérfanos con respecto a su aprobación por la FDA, evidencia en los ensayos clínicos, eficacia y coste. Para ello estratifican las indicaciones huérfanas según el número de ciudadanos estadounidenses afectados y definen 3 grupos: comunes (>200.000), raras (6.600-200.000) o ultra-raras (<6.600).

Durante el periodo de estudio (2000-2021) la FDA aprobó 720 nuevos fármacos siendo 170 de ellos, tratamientos oncológicos. Para estos 170 fármacos se autorizaron 455 indicaciones, de las cuales 294 consiguieron la designación huérfana: 25 para enfermedades ultra-raras, 205 para raras y 64 para comunes. Los medicamentos para indicaciones huérfanas ultra-raras fueron con mayor frecuencia los primeros en su clase (76% vs 48% vs 38% vs 42%; P<0,001) y monoterapias (88% vs 69% vs 72% vs 55%; P=0,001) para cánceres hematológicos (76% vs 66% vs 0% vs 0%; P<0,001) en comparación con las indicaciones huérfanas raras, huérfanas comunes y no huérfanas, respectivamente. Sin embargo, los medicamentos para indicaciones huérfanas comunes se dirigieron más a menudo a biomarcadores (69% vs 26% vs 12%; P<0,001), fueron tratamientos de primera línea (77% vs 39% vs 20%; P<0,001), moléculas pequeñas (80% vs 62% vs 48%; P<0,001) beneficiándose una aprobación por la FDA más rápida (mediana: 5,7 vs 7,1 vs 8,9 años; P=0,02) que aquellos para indicaciones huérfanas raras y ultra-raras.

Los ensayos clínicos reclutaron una mediana de 187 pacientes para indicaciones huérfanas en comparación con 521 para indicaciones no huérfanas. Las indicaciones huérfanas fueron respaldadas en menor medida por ensayos controlados aleatorizados (52% vs 76%; P <0,001) y de fase 3 (51% vs 73%; P <0,001) que las no huérfanas. La proporción de ensayos doble ciego (32% vs 33% vs 20 % vs 4 %; P=0,002), controlados aleatorizados (76 % vs 59% vs 54% vs 16%; P<0,001) de fase 3 (73% vs 55% vs 54% vs 12%; P<0,001) disminuyó de indicaciones no huérfanas a huérfanas comunes, raras y ultra-raras, respectivamente.

Resumen (cont.)

Los medicamentos con indicaciones huérfanas no previnieron más muertes que aquellos destinados para indicaciones no huérfanas (HR: 0,72 vs 0,74; P=0,18) y tampoco proporcionaron una mediana de supervivencia superior (3,3 vs 2,8 meses; P=0,38). La supervivencia libre de progresión fue un 13% superior para indicaciones huérfanas que no huérfanas (HR: 0,51 vs 0,64; P<0,001), con una mediana de 1,5 meses de ganancia de supervivencia (4,2 vs 2,7; P=0,01). Los medicamentos para indicaciones huérfanas ultra-raras, raras y comunes ofrecieron un beneficio de supervivencia libre de progresión significativamente mayor (HR: 0,53 vs 0,51 vs 0,49 vs 0,64; P<0,001), pero no un beneficio de supervivencia global (HR: 0,50 vs 0,73 vs 0,71 vs 0,74; P=0,06) que los no huérfanos.

Para los 147 medicamentos oncológicos con patente activa en 2023, los costes mensuales fueron más altos para las indicaciones huérfanas ultra-raras que, para las indicaciones huérfanas raras, huérfanas comunes y las no huérfanas (70.128 vs 33.313 vs 16.484 vs 14.508 dólares; P<0,001). Para los 48 medicamentos con datos longitudinales disponibles de 2005 a 2023, los precios aumentaron en promedio un 94% para medicamentos con indicaciones huérfanas y un 50% para medicamentos con indicaciones no huérfanas.

Comentario

La Ley de Medicamentos Huérfanos aprobada en 1983 en EE.UU. ha incentivado el desarrollo de más de 6.000 indicaciones de medicamentos. Entre los medicamentos dirigidos contra el cáncer, estas indicaciones huérfanas cubrieron importantes necesidades insatisfechas; sin embargo, su aprobación se basó en ensayos pequeños, no robustos, que han podido sobrestimar los resultados de eficacia y seguridad. Y aunque esta flexibilidad en el diseño se adapta a la complejidad de realizar ensayos clínicos en enfermedades raras, todos los agentes implicados (FDA, laboratorios e investigadores) deben esforzarse en adherirse a las características distintivas de los ensayos de alta calidad: aleatorización, comparadores activos y enmascaramiento.

Los autores han identificado tres grupos de indicaciones de medicamentos huérfanos con distintas características clínicas, epidemiológicas y económicas: indicaciones huérfanas comunes, raras y ultra raras. Por todo lo expuesto, parece claro que van a ser necesarias reformas políticas para ayudar a incentivar diferencialmente y evaluar rigurosamente el desarrollo de cada uno de estos grupos de medicamentos huérfanos.

Los medicamentos con indicaciones huérfanas comunes tratan enfermedades o subgrupos de enfermedades con más de 200.000 estadounidenses afectados. Estos subgrupos de enfermedades están frecuentemente definidos por biomarcadores presentes en pacientes con tumores sólidos. Con la adopción generalizada de programas de detección de biomarcadores para cánceres altamente prevalentes, como el cáncer de pulmón o piel, es lógico pensar que las indicaciones huérfanas se tendrían que definir sobre la cantidad total de pacientes con un determinado biomarcador positivo en todos los tipos de cáncer, dado que ese es el verdadero mercado potencial del medicamento, evitando proporcionar incentivos a laboratorios que recuperan fácilmente la inversión en I+D con ingresos multimillonarios a través de la comercialización en múltiples indicaciones.

Comentario (cont.)

Contrario es el caso de las enfermedades ultra-raras (menos de 6.600 ciudadanos afectados) en las que la realización de ensayos clínicos y comercialización de fármacos sigue siendo un desafío, con importantes retrasos en el acceso y miles de pacientes sin opciones de tratamiento. En este caso, es esencial que la Ley de Medicamentos Huérfanos de EE.UU. recoja una definición de enfermedad ultra-rara y ofrezca mayores incentivos financieros directos e indirectos. El crédito fiscal de investigación y desarrollo podría aumentar del 25% actual al 50% y el periodo de exclusividad de 7 años podría pasar a 10 años para impulsar la viabilidad económica y permitir aumentar la tasa de acumulación de pacientes en los ensayos, respectivamente. Además, sería muy conveniente una financiación federal directa para el desarrollo preclínico incentivando los proyectos de investigación en la etapa inicial, tal y como ya ha realizado el Bespoke Gene Therapy Consortium, una asociación entre los Institutos Nacionales de Salud, la FDA, las universidades y los fabricantes, creada en 2021 para abordar los desafíos en el desarrollo de terapias génicas para enfermedades ultra-raras.

Finalmente, políticas innovadoras de fijación de precios, cobertura y reembolso, como la reciente Ley de Reducción de la Inflación de los EE.UU. que autoriza a los Centros del Medicare y Medicaid a negociar directamente los precios de los medicamentos y los aumentos de precios con los fabricantes, podrían garantizar a los pacientes estadounidenses con enfermedades raras, un mayor acc el tratamiento que necesitan, si dicha Ley se extendiese a los medicamentos con indicaciones huérfanas, actualmente excluidos.