ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act

Fermaglich LJ, Miller KL. Orphanet J Rare Dis. 2023 Jun 23;18(1):163

doi: 10.1186/s13023-023-02790-7

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

La Ley de Medicamentos Huérfanos (AOD) se promulgó el 4 de enero de 1983 en EEUU con el fin de fomentar el desarrollo de fármacos para tratar las enfermedades raras (EERR). Fundamentalmente establecía un Programa de Designación de Medicamentos Huérfanos (MMHH) que proporcionaba incentivos financieros a las empresas que desarrollaran medicamentos para EERR. Estos incentivos, vigentes en la actualidad, incluyen: un crédito fiscal del 25% sobre los costes de investigación y desarrollo aplicables; exención de las tarifas de usuario de la FDA (la tarifa que las empresas pagan a la FDA para compensar el coste de la revisión de la solicitud); y la posibilidad de siete años de exclusividad de comercialización para una indicación aprobada designada como huérfana.

Cuarenta años más tarde, los autores detallan la gran revolución que produjo esta legislación en el número de MMHH aprobados por la FDA (nuevas moléculas, indicaciones y formulaciones): de 14 en 2000 a 77 en 2017. Es importante resaltar que, en 2022, los MMHH representaron casi la mitad (49%) de todos los medicamentos y productos biológicos novedosos aprobados por la FDA.

Durante estos 40 años, la AOD ha concedido 6.340 designaciones de MMHH, lo que ha representado el desarrollo de medicamentos para 1.079 EERR. Además, 882 de esas designaciones resultaron en al menos una aprobación de la FDA para su uso en 392 EERR, lo que indicó que el 14% de las designaciones dieron como resultado la aprobación de al menos un MMHH. El número de designaciones y aprobaciones ha ido aumentado con el tiempo, encontrando siete veces más designaciones en la década más reciente (2013-2022) que en la primera década después de la promulgación de la AOD (1983-1992) y seis veces más número de aprobaciones iniciales durante el mismo período de tiempo. La mediana del número de designaciones por enfermedad fue de dos y el número máximo de designaciones por enfermedad de 185 (cáncer de páncreas). Siete enfermedades tuvieron más de 100 designaciones asociadas cada una (cáncer de páncreas, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, glioma, melanoma metastásico, ELA, fibrosis quística), 58 enfermedades tuvieron 20 o más designaciones cada una y 442 enfermedades solo una designación asociada.

Resumen (cont.)

Gran parte de este desarrollo se ha concentrado en las enfermedades oncológicas, representando los cánceres raros casi el 60% (n=14) de las veinticinco enfermedades más designadas y el 60% (n=15) de las enfermedades con la mayoría de las aprobaciones iniciales de MMHH. Las enfermedades no oncológicas con mayor designación fueron: ELA, fibrosis quística, VIH (ya no considerada en la actualidad como EERR), fibrosis pulmonar idiopática, anemia falciforme y distrofia muscular de Duchenne. Las enfermedades no oncológicas con más aprobaciones iniciales de MMHH fueron: VIH, déficit de hormona de crecimiento, hipertensión arterial pulmonar, hemofilia B, fibrosis quística y síndrome de Lennox-Gastaut.

Comentario

Aunque es muy célebre la frase “si escuchas pisadas al galope, piensa en caballos y no en cebras”, las estimaciones actuales sugieren que existen aproximadamente entre 7.000 y 10.000 EERR, que en conjunto afectan a más de 30 millones de estadounidenses. Durante los últimos 40 años, se ha avanzado mucho en el de desarrollo de fármacos para este tipo de enfermedades y actualmente entre el 4% y el 6% de las EERR tienen al menos una aprobación de comercialización. Además, el hecho de que 1.079 enfermedades hayan recibido la designación de medicamento huérfano indica que entre el 11% y el 15% de todas las EERR tienen al menos un producto que ha sido estudiado y ha demostrado ser prometedor para su uso en el diagnóstico, prevención o tratamiento de ellas.

Los resultados de la revisión que nos ocupa sugieren una concentración significativa en las designaciones y aprobaciones de MMHH: sólo el 5% (n=54) de las enfermedades designadas como huérfanas representan casi el 50% de todas las designaciones de MMHH y el 37% de las aprobaciones iniciales de MMHH. Estos resultados están impulsados principalmente por los productos oncológicos: el 70% de las diez EERR más designadas y aprobadas y casi el 40% de todas las designaciones de MMHH y aprobaciones iniciales son medicamentos desarrollados para cánceres raros. Esta concentración no es sorprendente considerando el progreso científico que se ha logrado en oncología durante las últimas dos décadas, incluidos los avances en la investigación básica y traslacional que han llevado a nuevos objetivos moleculares para fármacos y a una mejor comprensión de esos objetivos. Esto ha sido impulsado, en parte, por importantes inversiones federales para encontrar una cura, como la Misión contra el Cáncer (Cancer Moonshot) promovida por Joe Biden en 2016.

Comentario (cont.)

La expansión del desarrollo de fármacos para cánceres raros posiblemente podría replicarse en otras enfermedades en el futuro. Es el caso de las enfermedades neurodegenerativas raras como la ELA, en la que existe la esperanza de que el desarrollo de productos y las aprobaciones de medicamentos resultantes puedan estar en un horizonte cercano, todo ello facilitado por la Ley de Aceleración del Acceso a Terapias Críticas para la ELA de 2021.

En contraste con esas enfermedades fuertemente designadas, hay más de 400 enfermedades raras con una sola designación de medicamento huérfano. Es notable que a pesar de tener solo "un tiro a puerta", casi el 10% de estas designaciones finalmente resultaron en al menos una aprobación de la FDA. El gran número de EERR con designación única indica una actividad continua en un amplio y creciente espectro de enfermedades previamente pasadas por alto y podría interpretarse como una señal de esperanza para los pacientes diagnosticados con estas enfermedades.

Desde la promulgación de la AOD, existen numerosos ejemplos de EERR que antes se consideraban intratables y, en última instancia, mortales, que ahora son manejables como resultado de uno o más MMHH. Un ejemplo es el VIH (ya no considerado EERR en la actualidad por su prevalencia) que ha pasado de ser una enfermedad mortal a una crónica debido a las innovadoras terapias antivirales que se desarrollaron en los años 1980 y 1990, algunas de las cuales recibieron incentivos financieros proporcionados por la AOD. De manera similar, el desarrollo de medicamentos designados como huérfanos que se dirigen al defecto básico de la fibrosis quística, el canal iónico regulador de conductancia transmembrana (CFTR), ha dado como resultado un aumento significativo de la esperanza de vida de los pacientes con esta devastadora enfermedad.