ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

Partial Orphan Cancer Drugs: US Food and Drug Administration Approval, Clinical Benefit, Trials, Epidemiology, Price, Beneficiaries, and Spending

Michaeli T, Michaeli DT. Value Health. 2024 Jan 18:S1098-3015(24)00030-5

doi: 10.1016/j.jval.2024.01.002

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 Orphan Drug Act (ODA) se aprobó en 1983 en EEUU para incentivar el desarrollo de medicamentos huérfanos con un potencial de ventas limitado. Sin embargo, este tipo de medicamentos se convierten con frecuencia en éxitos de taquilla multimillonarios, en particular aquellos aprobados tanto para enfermedades raras (EERR) como comunes, los medicamentos huérfanos parciales (MHp). Este tipo de fármacos se utilizan con mayor frecuencia en indicaciones no huérfanas (71%) que en huérfanas. Y concretamente en 2019, 7 de los 10 medicamentos más vendidos en EEUU fueron MHp, lo que generó ingresos de 67 millones de dólares. A pesar de ello, la ODA sigue ofreciendo actualmente los mismos incentivos a los laboratorios fabricantes de MHp que a los de MHt (medicamentos sólo con indicación huérfana) lo que ha abierto un amplio debate.

Debate especialmente destacado en el caso de los MHp que primero se aprueban para EERR y luego se utilizan para enfermedades comunes. Las críticas argumentan que esta estrategia de "huérfanos primero" permite a los laboratorios establecer altos precios de lanzamiento para poblaciones de pacientes que padecen EERR con pocas alternativas de tratamiento basadas en evidencia no sólida. A partir de entonces, los fabricantes transfieren estos elevados precios a los pacientes que padecen enfermedades comunes. En este mismo sentido, otra estrategia que preocupa es la de dividir enfermedades comunes en subconjuntos definidos por biomarcadores, por ejemplo, pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones EGFR+, para recibir la designación huérfana y luego extender esta aprobación a otros cánceres más prevalentes.

El debate en torno a los medicamentos huérfanos que primero se aprueban para enfermedades comunes y luego para raras es más complejo. Aunque los pacientes se benefician de la extensión de la indicación de estos medicamentos "no huérfanos primero" a EERR, es lícito preguntarse si todos los beneficios de la ODA son necesarios para incentivar a los patrocinadores a llevar a cabo esta reutilización.

Resumen (cont.)

En este escenario, el objetivo de los autores de este artículo es analizar la aprobación regulatoria, el beneficio clínico, los ensayos, la epidemiología, el precio, el número de beneficiarios y el gasto de los MHp (indicaciones huérfanas y no huérfanas) respecto a los MHt (indicaciones huérfanas) y los MnH (sin indicación huérfana), utilizando una muestra de 170 medicamentos aprobados por la FDA en 455 indicaciones contra el cáncer entre los años 2000 y 2021.

En esta muestra de 170 medicamentos oncológicos, 110 fueron MHt (65%), 22 MHp (13%) y 38 MnH (22%), siguiendo la mitad de los MHp una estrategia de "huérfano primero" y la otra mitad la de "no huérfano primero". Los MHt, en comparación con los MHp y los MnH, fueron con mayor frecuencia monoterapias para cánceres hematológicos respaldados por ensayos más pequeños de un solo grupo que trataban enfermedades con una menor incidencia y una mayor gravedad. El tiempo transcurrido entre la aprobación de la primera y la segunda indicación fue 1 año más corto para los MHp que para los MHt. Los MHt ofrecieron una mayor supervivencia global (mediana: 4,0 vs 2,8 vs 2,8 meses, P <0,001) y un mayor beneficio de supervivencia libre de progresión (mediana: 5,1 vs 2,5 vs 3,6 meses, P <0,001) que los MHp y los MnH, respectivamente. Los precios mensuales fueron más altos para los MHt y MHp que para los MnH (mediana: 17.177$ vs 13.284$ vs 12.457$, P < 0,001). Los beneficiarios (8.790 vs 4.390 vs 1.730) y el gasto por medicamento (570 vs 305 vs 56 millones de dólares) fueron mayores para los MHp que para los MnH y los MHt

Comentario

Los MHp despiertan sentimientos contrapuestos. Aprobándose sólo 22 (13%) MHp oncológicos entre los años 2000 y 2021, fueron un importante impulsor de la innovación farmacéutica, representando el 35% de las indicaciones aprobadas, pero también una importante fuente de gasto para Medicare y Medicaid, representando el 30% del total. Parece claro, por tanto, que hay que buscar estrategias que permitan controlar el gasto de este tipo de fármacos.

La primera de las estrategias podría virar sobre una reforma de la ADO en la que se reflejaran las características distintivas de los MHp. Para este tipo de fármacos, los incentivos podrían reducirse o incluso revocarse cuando se supere un ingreso predefinido y/o un determinado umbral de pacientes. En este sentido, la política de medicamentos huérfanos de la Unión Europea tiene una "cláusula de recuperación" que permite a la EMA reducir el periodo de exclusividad en el mercado de 10 a 6 años para los medicamentos que mostraron ser eficaces generando ingresos suficientes, sin embargo, esta cláusula nunca ha sido promulgada.

Otra estrategia para controlar el uso de MHp en indicaciones no huérfanas sería disponer de un precio por indicación específica. Se trataría de fijar de un precio distinto para cada indicación en lugar de para un medicamento, de modo que los laboratorios pudiesen cobrar un precio más bajo por las enfermedades comunes y más alto por las raras. Esencial para esta estrategia es el seguimiento de los medicamentos para su indicación prevista, hecho que requiere, por un lado, de una inversión tecnológica que permita la integración de toda la información clínica y por otro, de la superación de la resistencia al cambio de las partes interesadas para su adopción generalizada en la práctica clínica. Además, este sistema de seguimiento permitiría la recopilación y análisis de datos de resultados en el mundo real, especialmente en indicaciones huérfanas con un perfil de eficacia y seguridad inciertos en el momento de la aprobación por las agencias reguladoras.

Comentario (cont.)

Las propuestas aquí mencionadas, podrían reducir el gasto en indicaciones no huérfanas; sin embargo, estos cambios también podrían disuadir a los laboratorios de invertir y desarrollar indicaciones huérfanas. Aunque las compañías farmacéuticas buscan indicaciones para obtener ganancias económicas, es beneficioso probar un medicamento en una enfermedad rara definida. Por ejemplo, pembrolizumab no solo se aprobó para entidades cancerosas comunes, sino que también se probó y aprobó con éxito para cánceres raros, incluidos el carcinoma de células de Merkel, el linfoma de Hodgkin, el PMBCL y el cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, la búsqueda de indicaciones huérfanas para medicamentos de gran éxito que hayan demostrado su eficacia en enfermedades más comunes puede tener beneficios sustanciales para los pacientes que padecen EERR. Además, la extensión de los medicamentos no huérfanos a indicaciones huérfanas se asocia con un menor gasto en investigación y desarrollo para las compañías farmacéuticas, ya que el desarrollo preclínico y los ensayos de fase I y II pueden ser necesarios sólo una vez en cada área terapéutica.

Aunque este artículo sugiere que los precios de los MHp podrían ser ligeramente más altos que los de los MnH, no se acercan a los elevados precios de los MHt. Por lo tanto, los MHp también ofrecen importantes beneficios terapéuticos a los pacientes que padecen EERR sin opciones de tratamiento disponibles.

En resumen, podemos decir que los MHp contra el cáncer son más similares a los MnH que a los MHt en cuanto a su beneficio clínico, evidencia de ensayos y epidemiología. Sin embargo, los MHp reciben todos los incentivos de la ODA y rápidamente se extienden a nuevas indicaciones, lo que resulta en precios más altos, más beneficiarios y un mayor gasto bruto en MHp que en los MnH.

Por lo tanto, no es descabellado proponer reducir los beneficios de la ODA para los MHp más vendidos que excedan los umbrales predefinidos de ingresos y/o pacientes y explorar nuevos sistemas de prescripción, precios, cobertura, reembolso y seguimiento para indicaciones específicas. No obstante, antes de la implantación de cualquier medida novedosa es importante equilibrar el riesgo de socavar las inversiones en el desarrollo de medicamentos huérfanos, en particular en la búsqueda de nuevas indicaciones, con el beneficio de aumentar la asequibilidad de medicamentos que no merecen, o sólo parcialmente, los incentivos que propone la ODA.