ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

Analysis of the first ten years of FDA's rare pediatric disease priority review voucher program: designations, diseases, and drug development

Mease C, Miller KL, Fermaglich LJ et al. Orphanet J Rare Dis 19, 86 (2024)

https://doi.org/10.1186/s13023-024-03097-x

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

El desarrollo de medicamentos para poblaciones pediátricas enfrenta muchos desafíos, tales como las dificultades en el reclutamiento y mantenimiento de pacientes en los ensayos clínicos, los retos de dosificación y seguridad, y las consideraciones éticas. Además, el mercado de las terapias pediátricas es más pequeño que el de la población adulta y, por lo tanto, puede resultar menos atractivo para los laboratorios fabricantes. Como resultado, hay una escasez significativa en el número de medicamentos para uso pediátrico, problema que se agrava si ponemos el foco en las enfermedades raras (EERR) pediátricas. Aunque la Ley de Medicamentos Huérfanos americana ya ofrece incentivos financieros para todos los medicamentos huérfanos (MMHH), el Congreso de los EEUU abordó esta necesidad insatisfecha con el fin de fomentar el desarrollo de MMHH pediátricos, aprobando un programa en 2012 de incentivos adicionales específicos para EERR en niños, el Programa de Vales de Revisión Prioritaria (PRV) con la promulgación de la Ley de Innovación y Seguridad de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

El Programa PRV consiste en un acortamiento del tiempo requerido en la revisión regulatoria que iría de los diez meses que debe durar una revisión estándar a los seis en la revisión prioritaria, sin embargo, los economistas subrayan que los PRV pueden llegar a reducir el proceso de revisión de la FDA hasta un año permitiendo a la compañía llegar antes al mercado. Antes de que las empresas farmacéuticas reciban un PRV deben presentar una solicitud de designación de MMHH pediátrico a la FDA, demostrando que la enfermedad es rara e incluyendo datos clínicos y/o preclínicos que respalden el mecanismo de acción propuesto.

Ante este escenario, el objetivo de los autores de este artículo fue analizar las designaciones de MMHH pediátricos desde el inicio de programa en 2013 hasta 2022. Querían proporcionar trasparencia a unos datos que no se divulgan habitualmente de forma pública para proporcionar información importante a las partes interesadas teniendo en cuenta que el Programa PRV finalizará en 2024 si no se renueva en el Congreso de los EEUU.

Resumen (cont.)

Durante la década estudiada, se otorgaron 569 designaciones de MMHH pediátricos dirigidos a 245 EERR únicas. Casi la mitad (42%) de estas designaciones ocurrieron en el año 2020. Las principales áreas terapéuticas fueron neurología (26%), metabolismo (23%), oncología (18%), hematología (6%) e inmunología (4%), siendo el top 5 de EERR que recibieron más designaciones: distrofia muscular de Duchenne, neuroblastoma, anemia drepanocítica, glioma pontino intrínseco difuso y osteosarcoma. El 56% de las designaciones fueron para medicamentos químicos (6% oligonucleótidos antisentido) y el 44% para medicamentos biológicos, siendo la mayoría, terapias génicas. Los medicamentos designados para tratar condiciones neonatales representaron el 6% de las designaciones totales, siendo 4 afecciones neonatales (convulsiones, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y retinopatía del prematuro) las que constituyeron casi la mitad de los productos de neonatología designados.

La evidencia clínica se originó a partir de ensayos clínicos (51%) y el resto por ensayos clínicos citados (29%) o estudios de casos (20%). Finalmente, se otorgaron 38 vales de revisión rápida (7%), representando neurología (34%) y metabolismo (32%) dos tercios del total de vales concedidos.

Comentario

El Programa PRV nace con el fin de apoyar el desarrollo de medicamentos para la población pediátrica proporcionando un incentivo financiero para las empresas que desarrollan fármacos específicamente para niños con enfermedades raras. Una muy buena iniciativa pero que tiene el hándicap de que debe renovarse periódicamente mediante acción legislativa. Esta necesidad de reautorización continua crea imprevisibilidad en la planificación a largo plazo y la asignación de recursos para las empresas que desarrollan estos medicamentos, lo que potencialmente podría conducir a un menor desarrollo de productos en este espacio.

¿Ha sido efectivo el programa PRV en los EEUU fomentando el desarrollo de MMHH pediátricos, a la luz de los resultados mostrados tras una década de vigencia?

En primer lugar, podemos decir que se han estado desarrollando fármacos para una amplia gama de enfermedades pediátricas raras. Fueron objetivo de designación huérfana 245 EERR, y no hubo una sola enfermedad que fuera el foco de la mayor parte del desarrollo. Hay que destacar que cuatro de las diez EERR con más medicamentos designados como huérfanos eran cánceres, lo que es congruente con las tendencias observadas en el espacio de los cánceres raros en adultos, área en la que se ha experimentado también un gran desarrollo.

En segundo lugar, los medicamentos destinados a la población neonatal representan una proporción sorprendentemente pequeña de todas las designaciones (6%). Sin embargo, hay que destacar que, dentro de esta subpoblación, las enfermedades más frecuentes están representadas en las designaciones otorgadas. Las dificultades en el desarrollo de nuevos fármacos para pacientes neonatales han sido bien documentadas, entre ellas: pocos modelos animales apropiados, diseños de ensayos desafiantes y altas tasas de comorbilidades. Para abordar algunas de estas preocupaciones, la FDA publicó una guía en 2022 para ayudar a los laboratorios fabricantes a realizar estudios de farmacología clínica en poblaciones neonatales y otra en 2023 para ayudar a los innovadores a abordar estudios de seguridad del desarrollo neurológico en recién nacidos. Sin embargo, en necesario realizar más avances en este campo.

En tercer lugar, la terapia génica adquiere un gran protagonismo representando más de una cuarta parte (28%) de todas las designaciones.

Comentario (cont.)

Dado que se ha estimado que más del 70% de las EERR tienen una etiología genética y muchas estas enfermedades se manifiestan mayoritariamente en la edad pediátrica no es sorprendente que este tipo de tecnología sea un objetivo frecuente de designación huérfana infantil. Las aprobaciones de terapias génicas para enfermedades de inicio pediátrico como la atrofia muscular espinal o la distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 podrían potencialmente allanar el camino para las terapias génicas como modelo de viabilidad tanto terapéutica como de mercado.

En cuarto lugar, encontramos que un número sustancial de designaciones (casi el 40%) están respaldadas por evidencia clínica. Esto es importante porque sugiere que los resultados preliminares de estos fármacos son potencialmente prometedores y están más avanzados en desarrollo que aquellos respaldados únicamente por datos preclínicos. Además, la proporción de designaciones respaldadas por evidencia clínica es relativamente estable a lo largo del tiempo, lo que indica que este resultado no es un legado del inicio del Programa PRV, es decir, programas de desarrollo clínico que ya existían en 2013.

Finalmente, el número de vales de revisión prioritaria concedidos durante los primeros diez años de vigencia del programa PRV ha sido de 38, lo que representa sólo el 7% de los fármacos pediátricos designados como huérfanos en el mismo periodo. En este sentido hay que destacar que el desarrollo de nuevos fármacos puede llevar más de una década y, en última instancia, la mayoría no se aprueba. Por lo tanto, se espera que las aprobaciones de MMHH vayan por detrás de las designaciones huérfanas y, al ser las aprobaciones un evento menos común, solo representarían una fracción del número total de designaciones. Se requiere, por tanto, más investigación adicional para evaluar el impacto total del Programa PRV que se extiende más allá de las aprobaciones de fármacos, teniendo en cuenta aspectos como la progresión a través de ensayos clínicos, el impacto para los laboratorios de obtener financiación adicional (capital de riesgo, financiación ángel, subvenciones) y el inicio de estudios de historia natural.

A la luz de todo lo expuesto, podemos concluir que la investigación en EERR pediátricas está activa, sin embargo, hay que indagar sobre las barreras potenciales que frenan el desarrollo de MMHH pediátricos para dar forma a iniciativas futuras que aborden la inequidad, todavía existente, en la atención médica que afecta a una de nuestras poblaciones más vulnerables.