ObserveMHe
OBSERVATORIO DE
MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Revisión de artículos

Quantifying hope: an EU perspective of rare disease therapeutic space and market dynamics

Front Public Health. 2025 Feb 3;13:1520467

http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2025.1520467

Dra. Mariló Edo Solsona

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

Dr. José Luis Poveda

Coordinador científico
ObserveMHe

Resumen

Las enfermedades raras (EERR) afectan a millones de personas en todo el mundo y suponen una importante carga sanitaria. Si bien aproximadamente el 70% de ellas son genéticas y suelen comenzar en la infancia, el diagnóstico sigue siendo lento y solo el 5% cuenta con tratamientos aprobados. La ONU hace hincapié en la mejora del acceso a la atención primaria (diagnóstica y potencialmente terapéutica) para estos pacientes y sus familias. Las nuevas técnicas de diagnóstico desarrolladas en los últimos tiempos, como la secuenciación de nueva generación, ofrecen esperanzas para diagnósticos más tempranos y precisos, lo que podría conducir a medidas preventivas y terapias dirigidas. Sin embargo, es crucial seguir trabajando para priorizar el diagnóstico temprano, el tratamiento eficaz y el aumento de la financiación para la investigación mediante políticas específicas. Con el objetivo de contribuir al desarrollo de soluciones innovadoras a los desafíos actualmente presentes en el campo de las EERR, los autores del artículo realizan una evaluación integral del panorama terapéutico de las EERR. Centrándose en los medicamentos huérfanos autorizados por la EMA, analizan los avances científicos y la dinámica competitiva del mercado en torno a las líneas de tratamiento aprobadas y en desarrollo pretendiendo allanar el camino hacia una mejor comprensión del panorama terapéutico y, así, poder orientar las decisiones de inversión y de asignación de recursos, el diseño y la optimización de ensayos clínicos, el panorama de reembolso y los obstáculos regulatorios para optimizar las estrategias de comercialización.

El mapa global muestra que las entidades farmacéuticas involucradas en el desarrollo y la aprobación de medicamentos para EERR tienen su sede, principalmente, en países desarrollados. Estados Unidos es la principal sede, seguido de los países de la Unión Europea (UE), Japón y Australia. Las terapias clave para EERR incluyen la terapia dirigida, la terapia de sustitución enzimática (TSE), la terapia génica, la terapia combinatoria, la terapia con ARN antisentido, la terapia con células CAR-T y las intervenciones basadas en ARN de interferencia.

El mecanismo de acción abarca inhibidores de enzimas (como BTK, TYK2, TTR, UBE3A-ATS, Bcl-2, inhibidores de VEGFR y otros), terapias de activación (como CFTR, receptor de orexina 2 y activadores de GLP-2R), terapias basadas en anticuerpos (como anti-PD-1, anti-receptores de interferón tipo I, anti-CD20, anti-IL-6 y anti-sistema del complemento C5), estrategias terapéuticas alternativas como el factor VIII de coagulación humano recombinante, agentes alquilantes de ADN, , terapia de células CAR-T dirigidas al antígeno de maduración de células B y medicamentos

Resumen (cont.)

que modulan procesos celulares como la traducción de proteínas (activación de elF2B) y la fibrosis (inhibición de TGF-β). En el transcurso de este estudio, se analizaron 641 intervenciones para EERR junto con los proyectos en desarrollo de los principales laboratorios farmacéuticos. La conectividad entre las empresas que patrocinan el desarrollo de una intervención, su colaboración y asociación con otras empresas/biotecnologías y la enfermedad objetivo demuestra que las colaboraciones son un componente clave del desarrollo de fármacos en terapias para EERR.

La EMA autorizó 140 fármacos con designación huérfana y 268 sin ella, hasta 2021. En las últimas décadas, se ha observado un aumento continuo en el número de aprobaciones de ambos tipos de fármacos para EERR. Entre los fármacos con designación huérfana predominan las terapias dirigidas (71,5%) y la TSE (8,5%). Algunas de las indicaciones clave a las que se dirigen estos fármacos son el mieloma múltiple, la fibrosis quística, la atrofia muscular espinal, el síndrome de Cushing endógeno, el angioedema hereditario y la leucemia mieloide aguda. Los mecanismos de acción clave representados en este grupo de fármacos serían: la terapia dirigida a moléculas pequeñas (como el activador de CFTR, el inhibidor de la transtiretina, el inhibidor de la cisteína, el inhibidor de FXR, el inhibidor de TGF-β, el inhibidor del ARNr 16S/23S, el inhibidor de la proteína ribosomal S12 30S, el agonista del receptor 5-HT2, el inhibidor del receptor σ1, el inhibidor de ALAS1), la terapia dirigida mediada por anticuerpos (como el anticuerpo anti-CD19, el anticuerpo anti-IL6, el anticuerpo anti-C5, el anticuerpo anti-CCR4, el anticuerpo biespecífico anti-CD19/CD3, el anticuerpo anti-FGF23, el anticuerpo anti-CD20, el anticuerpo anti-GD2, el anticuerpo anti-PA (toxina de B. anthracis), el anticuerpo anti-calicreína plasmática, el anticuerpo anti-factor de von Willebrand), el conjugado anticuerpo-fármaco (como el anticuerpo anti-CD30/monometil auristatina E, el anticuerpo anti-CD22/calicheamicina, el anticuerpo anti-CD33 anticuerpo/calicheamicina) y terapia génica (como la transferencia del gen SERPINA1 mediada por AAV, la transferencia del gen SMN mediada por AAV9, la transferencia del gen RPE65 mediada por AAV). Los fármacos aprobados por la EMA frente a EERR sin designación están dominados por la terapia dirigida (75,4%), la TSE (15,3%) y la quimioterapia (4,8%). Algunas de las indicaciones clave a las que se dirigen son el mieloma múltiple, la hemofilia A, el mesotelioma pleural, la fibrosis quística y la leucemia linfoblástica aguda. Este tipo de intervenciones sin designación se reposicionan principalmente desde otras indicaciones no raras que comparten dianas y mecanismos de acción comunes. Los mecanismos de acción más representados en este grupo serían la terapia dirigida de moléculas pequeñas, la terapia dirigida mediada por anticuerpos, la TSE y las

Resumen (cont.)

terapias alternativas como los agentes alquilantes de ADN y los antimetabolitos de folato.

El análisis de la industria farmacéutica identificó 20 actores clave por ingresos y cuota de mercado específicos para EERR. Janssen (10,8%) ocupó el primer lugar de la lista, seguida de Hoffmann-La Roche (9,6%) y AbbVie (9,1%). Se reflejaron las fusiones y adquisiciones, con Celgene (6,8%) incluida en Bristol-Myers Squibb y Alexion (4,2%) en AstraZeneca. Las empresas restantes fueron Vertex Pharmaceuticals (5,5%), Novartis (6,5%), Amgen (4,4%), Pfizer (4,4%), Merck (4,3%), CSL Behring (3,3%), Pharmaxis (2,4%), Genzyme (parte de Sanofi, 2,2%), Boehringer Ingelheim (2,1%), Takeda (2,1%), Biogen (2,0%), BioMarin (1,3%), Eisai (1,1%) y Eli Lilly (1,0%). Los líderes del mercado de este espacio terapéutico se estimaron utilizando un estudio de correlación entre los ingresos totales y el activo de mayor facturación de cada una de las empresas. Se analizó la distribución de activos de las compañías por sistema fisiológico, lo que proporcionó la granularidad del número de intervenciones en correlación con el sistema corporal al que afectan sus indicaciones específicas. Existe una gran variedad de enfoques que llevan a cabo las empresas al desarrollar intervenciones, optando algunas por un alcance más amplio y centrándose otras, en sistemas de órganos específicos con múltiples ofertas.

Es importante conocer la definición del índice competitivo de una empresa en base a la evaluación cuantitativa de los competidores existentes en el espacio terapéutico. Si una estrategia terapéutica cuenta con más de un participante, se considera competitiva. Por otro lado, si el mecanismo de acción del activo terapéutico es exclusivo de una empresa en particular, podría indicar un alto índice de innovación. Un diagrama de dispersión entre la cuota de mercado total de las entidades farmacéuticas en el espacio terapéutico de las EERR y sus activos totales en desarrollo compartidos por otros competidores proporciona una estimación de los líderes del mercado desde dos perspectivas: medicamentos aprobados en el mercado y desarrollo de fármacos en un entorno competitivo. Janssen, Hoffmann-La Roche AG y Novartis son los líderes con las mayores cuotas de mercado y la cartera de desarrollo más completa en el competitivo entorno de las EERR (índice competitivo cercano a 1). Líderes del mercado como AbbVie tienen una alta cuota de mercado, pero operan en un entorno de menor riesgo (índice competitivo cercano a 0,5). Los actores emergentes como Vertex Pharmaceuticals, Bristol Myers Squibb (incluyendo la cartera de desarrollo de Celgene), Pfizer y Alexion (parte de AstraZeneca AB) tienen cuotas de mercado medianas y también forman parte de un panorama de enfermedades altamente

Resumen (cont.)

competitivo (índice competitivo cercano a 1). Amgen y AstraZeneca (sin la cartera de Alexion) tienen porcentajes de mercado medianos, pero se dirigen a enfermedades que son compartidas en menor medida entre los competidores (índice competitivo cercano a 0,5). Biogen, Bayer AG y PTC Therapy se encuentran en una sólida posición competitiva (índice competitivo cercano a 1), pero tienen cuotas de mercado comparativamente menores que sus competidores. Entidades como Genzyme (parte de Sanofi), Takeda, BioMarin Pharmaceuticals, Ipsen Pharmaceuticals, Ultragenyx y Orchard Therapy trabajan en áreas terapéuticas que pueden adaptarse a mayores niveles de competencia (índice competitivo cercano a 0,5) y, a pesar de que sus cuotas de mercado son menores, tienen la oportunidad de expandir su posicionamiento. Al analizar el mecanismo de acción único de las intervenciones en desarrollo dirigidas a EERR, todos los actores destacados del mercado, como Vertex Pharmaceuticals, Hoffmann-La Roche AG, AbbVie, Takeda Novartis, Bristol-Myers Squibb (incluida la cartera de Celgene), Amgen, Pfizer, AstraZeneca AB, Genzyme y BioMarin International, presentan un índice de innovación muy alto (próximo a 1) y se distribuyen en todo el panorama de cuota de mercado (de mayor a menor). Entidades como Janssen, Alexion (parte de AstraZeneca AB), Biogen y PTC Therapeutics se distribuyen en el panorama de cuota de mercado con un índice de innovación relativamente bajo (próximo a 0,5).

El análisis de la cuota de mercado específica por enfermedad, considerando los ingresos totales de múltiples medicamentos para cada indicación, mostró las principales indicaciones con la mayor cuota de mercado: fibrosis quística, mieloma múltiple, artritis idiopática juvenil poliarticular, carcinoma de células renales, hemofilia A, atrofia muscular espinal y leucemia linfocítica crónica. Los principales sistemas orgánicos con los mayores activos farmacéuticos se encuentran en múltiples órganos, abarcando el hígado, el corazón, los pulmones, el estómago, el intestino, la piel y otros como el riñón, la sangre, los huesos y el sistema musculoesquelético, o afectando a sistemas distintos como la reproducción, el hígado y el corazón, entre otros.

Finalmente, el análisis acumulativo mostró que las intervenciones contra EERR aprobadas por la EMA representaron un mercado global de aproximadamente 170.000 millones de dólares en el ejercicio fiscal 2022-2023. Se analizaron 611 intervenciones únicas: 211 intervenciones aprobadas por la EMA y 400 intervenciones en desarrollo de 43 compañías farmacéuticas diferentes. Los líderes del mercado fueron Janssen Pharmaceuticals, AbbVie, Hoffmann-La Roche AG, Bristol-Myers Squibb, Vertex Pharmaceuticals y Novartis, y esta estimación coincide con la estimación para 2028 de las principales compañías farmacéuticas a nivel mundial según su cuota de ventas proyectada de MMHH.

Comentario

Las personas con EERR se enfrentan a importantes desafíos debido a las limitadas opciones de tratamiento y la falta de conocimiento científico, lo que a menudo conlleva retrasos en el diagnóstico, atención inadecuada y una disminución de la calidad de vida. El estudio que aquí nos ocupa, revela las líneas de intervención aprobadas y en desarrollo existentes en el sector farmacéutico de la UE. Las terapias dirigidas, como demuestran las carteras de medicamentos existentes en los sectores biotecnológico y farmacéutico, se están consolidando como el enfoque más dominante. Estas terapias, como la TSE o la terapia génica, ofrecen tratamientos más precisos y potencialmente curativos para las EERR en comparación con los medicamentos huérfanos tradicionales.

En el ámbito del desarrollo de fármacos para EERR el panorama comercial es diverso. Mientras que hay empresas que muestran un alto nivel de innovación, pero se enfrentan a una baja competencia, otras operan en entornos más competitivos, caracterizados por fármacos que comparten mecanismos de acción comunes. Por otro lado, hay empresas que demuestran un enfoque más equilibrado. Las entidades biotecnológicas pioneras en mecanismos de acción únicos o que se centran en nuevas áreas de enfermedades, resultan muy atractivas desde la perspectiva de las fusiones y adquisiciones, lo que pone de relieve la importancia tanto de la innovación como del posicionamiento competitivo en este mercado dinámico.

El estudio indica un aumento significativo de fármacos aprobados por la EMA para EERR, con terapias tanto designadas como no designadas huérfanas. Las terapias dirigidas dominan en ambas categorías. Los fármacos con designación huérfana forman una red de interacciones más definida con sus proteínas diana, lo que sugiere que probablemente se dirijan a vías biológicas únicas. Esto pone de relieve la naturaleza vanguardista de este tipo de fármacos: terapias "best in class" o "first in class".

Si bien la innovación científica es clave para descubrir nuevas opciones de tratamiento, el panorama comercial desempeña un papel fundamental para garantizar que estas terapias lleguen a los pacientes que más las necesitan. Este estudio profundiza en los porcentajes de cuota de mercado, revelando las compañías farmacéuticas que lideran la generación de ingresos. Empresas como Janssen, Roche, AbbVie, Bristol-Myers Squibb y Novartis están a la vanguardia, demostrando su alcance de mercado y capacidad comercial para abordar la investigación y el desarrollo de EERR. Y aunque la cuota de mercado es crucial, el análisis destaca la importancia de una cartera de medicamentos diversificada,

Comentario (cont.)

centrada tanto en indicaciones con alta cuota de mercado como en enfoques innovadores. Además, el análisis destaca que las compañías biofarmacéuticas con un alto índice de innovación, impulsadas por mecanismos de acción únicos, están bien posicionadas para el crecimiento futuro, independientemente de su cuota de mercado actual. Este alto grado de innovación requiere de la necesidad de una inversión continua en investigación y desarrollo para descubrir nuevas terapias y ampliar las opciones de tratamiento disponibles para pacientes con EERR, y el creciente número de actores también sugiere una mayor conciencia de la importancia de este campo. Nuevas posibilidades de desarrollo residen en la medicina de precisión, donde las terapias dirigidas son aún más granulares, con la visión de adaptar las terapias a la huella genética única de cada paciente o grupo de pacientes. Además, los avances en terapia génica con tecnologías como CRISPR, terapias mediadas por AAV y enfoques de oligonucleótidos antisentido ofrecen tratamientos que podrían curar enfermedades mediante la edición precisa del código genético, e identificar patrones y conexiones ocultos que acelerasen el descubrimiento de fármacos y mejorasen la comprensión de las EERR aprovechando el poder del análisis Big data.

Finalmente, la colaboración entre diferentes actores es crucial para mejorar la investigación en EERR. La financiación filantrópica desempeña un papel importante para apoyar este progreso y favorecer que haya acceso equitativo. Las fundaciones dedicadas a las EERR y los mecenas buscan reducir la brecha entre las terapias disponibles y el pequeño tamaño del mercado asociado a las EERR. Las asociaciones de pacientes también desempeñan un papel crucial en la sensibilización sobre las EERR, la defensa de las necesidades de los pacientes y el impulso de iniciativas de investigación y financiación. Al educar al público y a los responsables políticos, ayudan a abordar las importantes necesidades insatisfechas asociadas con estas enfermedades y a acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos.