

DESIGNACIÓN, DESARROLLO Y ACCESO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.

por ANA DÁCIL MARRERO CAPITÁN

GRADUADA EN BIOQUÍMICA Y TÉCNICO DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN EN EL GRUPO DE BASES MOLECULARES DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR, DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA CELULAR, FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

ANADACHL95@UMA.ES

RESUMEN: En este artículo se resumen las ideas más importantes que fueron tratadas en la jornada telemática de Designación, Desarrollo y Acceso de Medicamentos Huérfanos organizada por el Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) el pasado 28 de octubre de 2020, jornada en la que expertos del área institucional, empresarial y científica nos hablaron del proceso de designación de un medicamento huérfano, la importancia de esta clasificación y las ventajas con relación al desarrollo de medicamentos para la comunidad investigadora dedicada al estudio de enfermedades raras, y en cuanto a protección económica para las empresas farmacéuticas.

ABSTRACT: This article aims to sum up the most important ideas discussed during the online series of conferences about Designation, Development and Access to Orphan Drugs organized by the Spanish Centre of Network Research of Rare Diseases (CIBERER) the past 28th of October 2020, in which experts from different areas (institution, companies and research) talked about the designation process for orphan drugs, the great importance of this classification, and the advantages this implies for the researchers in terms of the study of new therapies and drug development, and for pharmaceutical companies in terms of economical protection.

Palabras clave: enfermedades raras, designación, medicamentos huérfanos.

Keywords: Rare diseases, designation, orphan drugs.

Las enfermedades raras (ER) son aquellas que tienen una baja prevalencia en la población, afectando a menos de 5 de cada 10 000 habitantes. Pero no nos dejemos engañar por estas cifras tan aparentemente bajas: existen más de 7 000 enfermedades raras, y sólo en España se estima que hay más de 3 millones de personas que sufren estas enfermedades poco frecuentes^[1]. Para el tratamiento de estas enfermedades se desarrollan los llamados medicamentos «huérfanos», que están sujetos a una problemática específica. El primer problema en el desarrollo de estos medicamentos, y probablemente el más importante, es que, de partida, no resultan atractivos para las farmacéuticas, las cuales ven dificultades en la recuperación del capital invertido y en el desarrollo del producto, al ir dirigido a una parte muy pequeña de la población. Para solventar este problema, se ha establecido una legislación específica que permite la designación de estos medicamentos como **medica-**

mentos huérfanos, lo cual se asocia a una serie de ventajas y protecciones para los investigadores y las empresas farmacéuticas que se dedican al desarrollo de este tipo de terapias y productos.

En este contexto tuvo lugar el pasado 28 de octubre de 2020 una jornada *online* para la **Designación, Desarrollo y Acceso a Medicamentos Huérfanos** organizada por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (**CIBERER**) (figura 1). En esta jornada, expertos del ámbito investigador, clínico e institucional trataron diversos temas que se organizaron en tres bloques temáticos: el primer bloque trató el proceso de designación de un fármaco a medicamento huérfano, seguido del segundo bloque en el que se explicó el camino que debe recorrerse desde la designación al paciente, y, finalmente, un tercer bloque en el que se trataron experiencias reales en la designación de medicamentos huérfanos.



28 DE OCTUBRE DE 2020

DESIGNACIÓN, DESARROLLO Y ACCESO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

figura 1. Portada de la jornada CIBERER. Fuente: CIBERER.

En el primer bloque temático, sobre el proceso de designación de medicamentos huérfanos, el primero en tomar la palabra fue **Josep Torrent-Farnell**, doctor en medicina y cirugía, profesor en la Universitat Autònoma de Barcelona y presidente del Comité Científico Asesor Externo del CIBERER. El Dr. Torrent-Farnell explicó qué es un medicamento huérfano, cómo se obtiene dicha designación y qué ventajas supone esto para investigadores y empresas que trabajen en ER. La primera de estas ventajas es la ausencia de costes del proceso de designación, seguida de una reducción de la problemática que presenta la comercialización de nuevos tratamientos que, de otra manera, no generarían ingresos suficientes que justificaran la inversión económica inicial. Esta designación, además, asegura que el medicamento cumple con la definición de huérfano establecida por la comisión europea. El siguiente ponente en tratar el tema de proceso de designación fue **Julián Isla**, presidente y cofundador de la *Fundación 29*, representante de pacientes en el *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP/EMA) e ingeniero de *software* en *Microsoft* España. En su intervención ofreció una perspectiva cercana sobre el síndrome de Dravet, basada en su experiencia personal con un familiar diagnosticado con esta ER. El síndrome de Dravet consiste en una encefalopatía epiléptica severa que se inicia usualmente en el primer año de vida y que puede llegar a provocar varias crisis epilépticas al día en el paciente, yendo asociada también a alteraciones en el desarrollo cognitivo del niño. Sensibilizado por esta situación, Julián Isla creó una plataforma computacional dirigida por inteligencia artificial que ayudara al diagnóstico temprano y al seguimiento de pacientes, como él mismo apuntaba en una entrevista realizada por el diario *El País*^[2]. En su exposición, el Julián puso el foco sobre el hecho de que la seguridad de un fármaco huérfano se evalúa

habitualmente sin preguntar a los propios pacientes, lo que fue una motivación para, a través de su fundación, crear encuestas sencillas que permitieran evaluar el impacto real de las terapias en la vida de los pacientes, llegando a ejercer verdadera influencia en el desarrollo de algunos ensayos clínicos.

El segundo bloque temático trató el camino a recorrer desde la designación de un medicamento, fármaco o tratamiento hasta la llegada al paciente, con el fin de aclarar dudas y aconsejar a los investigadores. El Dr. **Juan Luque-Moruno**, licenciado en biología y doctorado en inmunología y gestor científico de CIBERER, habló sobre investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos en la academia. El Dr. Luque destacó que, en relación con los investigadores, lograr reducir la incertidumbre es clave para incrementar las probabilidades de éxito de una terapia en prueba, ya que así las empresas financiadoras se sienten «más seguras». A esta seguridad contribuye notablemente la obtención la designación huérfana, así como haber conseguido casos de éxito previamente. El gestor también hizo hincapié en la importancia de la cooperación entre grupos de investigación para que exista una «sinergia» de conocimiento y una optimización del tiempo y los recursos. A continuación, la Dra. **Yoana Nuevo**, de la Oficina de Innovación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), del Departamento de Medicamentos de Uso Humano, habló de los apoyos y recursos que ofrece la AEMPS a los grupos de investigación que trabajan en ER, insistiendo en por qué estos recursos no deberían dejar de aprovecharse. La Dra. Nuevo explicó que la mayor parte de los medicamentos fracasan porque las hipótesis de partida eran erróneas, o por errores en la planificación de los proyectos. Para solventar esto, la AEMPS ofrece apoyo e información por parte de profesionales, haciendo un papel de «guía» en la planificación y

desarrollo de los proyectos de estudio de ER. Esta solidez y correcta planificación contribuye a consolidar la seguridad de medianas y grandes empresas, las únicas con capacidad de impulsar la aprobación de nuevos medicamentos. Finalizaba este bloque con la intervención de la vicepresidenta de la Asociación Española de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos (AELMHU) **Leticia Beleta**, quien trató el interés de la industria en los medicamentos huérfanos. Leticia nos ofreció la visión desde el lado de la industria farmacéutica, que se enfrenta a la disyuntiva entre la importancia de investigar en el área de las ER y los riesgos y complejidades que supone para una empresa la inversión en este ámbito. Leticia Beleta nos habló de datos concretos, explicando que 1 de cada 2 medicamentos huérfanos no llegan a los pacientes, y destacando la necesidad de replantear el sistema de desarrollo de nuevas terapias. En las conclusiones, recalcó que existen en los pacientes «necesidades no cubiertas», lo cual es un aliciente para seguir trabajando y tomando medidas destinadas a la mejora de su calidad de vida.

En el tercer y último bloque de simposios, expertos investigadores hablaron sobre experiencias reales en la designación de fármacos y medicamentos para ER. El primero de estos expertos en tomar la palabra fue el Dr. **Jordi Minguillón**, investigador del *Grup d'Inestabilitat Genòmica i Reparació del DNA* del *Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y de CIBERER. Entre otras líneas de investigación, el Dr. Jordi Minguillón se dedica al estudio de una ER denominada anemia de Fanconi, un trastorno hereditario de la reparación del ADN caracterizado por niveles bajos de células sanguíneas por insuficiencia de la médula ósea, malformaciones congénitas variables y predisposición a desarrollar tumores sólidos o hematológicos. El origen de la enfermedad son mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN y en la estabilidad genómica, lo que provoca que los cromosomas tiendan a romperse, causando unos problemas u otros según la etapa del desarrollo en que se produzcan^[3]. Un dato curioso sobre esta enfermedad es que antes de 1990 se consideraba una enfermedad pediátrica, pero gracias a la expansión de los trasplantes de médula, la esperanza media de vida se alargó hasta los 30 años, lo que, por otra parte, ha propiciado la aparición de otras problemáticas en la edad adulta, como las neoplasias (tumores hematológicos, leucemias y tumores sólidos). Sin embargo, y a pesar de estas mejoras, la supervivencia tras el diagnóstico de esta ER está en una media de 3 años^[4]. El Dr. Minguillón comenzó reconociendo que su asistencia a una jornada científica como esta generó en

él y sus compañeros un cambio de mentalidad que marcó el inicio de la evolución del grupo desde la investigación básica a la investigación traslacional y la designación. Él y su grupo se dieron cuenta de que era tan importante la publicación de los datos como su protección, así como establecer una colaboración directa con médicos, resaltando la importancia de tener un puente con la investigación clínica (la que se hace con pacientes en los hospitales). Como caso concreto, el Dr. Minguillón nos habló de cómo su grupo se embarcó en la designación y reposicionamiento de **afatinib** y **gefitinib**, fármacos tradicionalmente usados en el tratamiento de cáncer de pulmón en la población general, para el tratamiento del cáncer escamoso de cabeza y cuello en pacientes Fanconi. A continuación, habló sobre cómo se embarcaron en el proceso de designación huérfana, explicando los tres puntos más importantes que hay que justificar en este proceso y que serán valorados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): 1) que la enfermedad cumpla los criterios de ER en términos de incidencia en la población; 2) la gravedad de la condición y baja satisfacción del tratamiento actual; y 3) el potencial beneficio del nuevo medicamento en estudio, apoyado por resultados de experimentación animal. En este proceso de designación, el contacto y apoyo de CIBERER fue esencial, según el investigador. Una vez superado este trámite, consiguieron financiación de la Fundación Americana para Anemia de Fanconi que les ha permitido el desarrollo de un ensayo clínico con **afatinib** y **gefitinib** para el tratamiento de pacientes oncológicos de anemia de Fanconi.

Finalmente, tomó la palabra el Dr. **Fernando Larcher**, del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), la Universidad Carlos III de Madrid (UC3M) y de CIBERER, para hablarnos de la designación de un medicamento «de última generación» que combina terapia celular con terapia de edición génica. El grupo al que pertenece el investigador se enfoca en el estudio de las ER de la piel, entre las cuales está la epidermólisis bullosa, que se caracteriza por la separación de la epidermis de la epidermis. En realidad, hay diferentes tipos de esta enfermedad según el gen en que se encuentre la mutación. Por ejemplo, la variante denominada epidermólisis bullosa distrófica es causada por una mutación en el gen del colágeno VII, que actúa como «adhesivo» de la piel, que impide la formación de esta proteína. Por este motivo, el tratamiento ideal para esta alteración sería la restitución de la expresión de este gen, a lo que se pusieron manos a la obra. El abordaje que diseñaron el Dr. Larcher y su grupo fue el de tomar dos tipos de células de la piel (queratinocitos y fibroblastos)

de los pacientes de epidermólisis bullosa distrófica y, mediante edición génica, editar la región en la que se encuentra la mutación, eliminándola, y volver a unir los extremos para que el gen pueda producir colágeno VII funcional. La eficiencia y efectividad de este proceso fueron asombrosas según palabras del propio investigador, lo que favoreció la rápida resolución de la designación del tratamiento como medicamento huérfano (en cuestión de 4 meses fue aprobado por la EMA).

Para terminar, y a modo de conclusión, se puso sobre la mesa una cuestión muy interesante en relación con el reposicionamiento de fármacos o, en otras palabras, el uso de fármacos ya aprobados o comercializados para una nueva aplicación, como fue el caso de *afatinib* y *gefitinib*. Entre los ponentes, se apeló a la responsabilidad de los investigadores a la hora de negociar con las compañías farmacéuticas para evitar

que fármacos cuya producción esté ya establecida, consolidada y sea gran escala se empiecen a vender a precios mucho más elevados al nuevo grupo de pacientes al que van destinados tras la designación como medicamento huérfano. En resumen, ha de haber un esfuerzo por parte de científicos y, especialmente, por parte de las compañías farmacéuticas, destinado a la conciliación entre los intereses de ambas partes, sin olvidar el verdadero objetivo de estas inversiones e investigaciones que es mejorar la calidad de vida de los pacientes de enfermedades huérfanas y apostar porque su futuro sea mejor.

Para acabar, una cálida despedida de los representantes de CIBERER y de la Plataforma *Malalties Minoritaries* y la habitual foto de todos los participantes de esta jornada (figura 2), esta vez en versión telemática, despidieron la exitosa jornada.

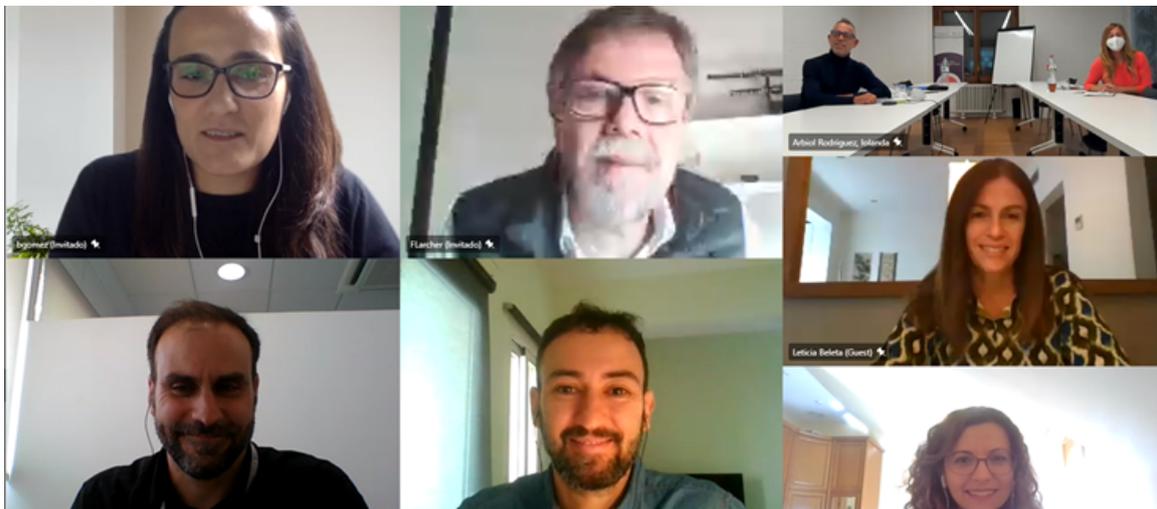


figura 2. Fotografía de grupo de los ponentes y organizadores que participaron en la jornada de Designación, Desarrollo y Acceso de Medicamentos Huérfanos del CIBERER. De izquierda a derecha, y de arriba abajo, Beatriz Gómez (gestora científica de CIBERER), Juan Luque, Fernando Larcher, Jordi Minguillón, Josep Torrent-Farnell junto a Iolanda Albiol (directora de la Plataforma Malalties Minoritàries), Leticia Beleta y Yoana Nuevo. Fuente: CIBERER.

Referencias

- [1] Información sobre Enfermedades Raras | FEDER. <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras>.
- [2] Julián Isla: El padre que quiere mejorar el diagnóstico de enfermedades raras con inteligencia artificial | Tecnología | EL PAÍS. https://elpais.com/tecnologia/2019/08/12/actualidad/1565610083_028572.html.
- [3] Orphanet: Anemia de Fanconi. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=84.
- [4] What is FA? | Fanconi Anemia Research Fund. <http://www.fanconi.org/explore/what-is-fa>.