



Artículos seleccionados

- Hofer MP, Hedman H, Mavris M, Koenig F, Vetter T, Posch M, et al. Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discov Today*. 2018; 23(2): 424-433.

Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013

En Europa se autorizan proporcionalmente menos medicamentos huérfanos que medicamentos sin esta designación. Las causas se relacionan con la adherencia a las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos y con el tamaño de los laboratorios que desarrollan estos fármacos.

Este estudio compara retrospectivamente las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos huérfanos frente a las solicitudes de productos sin esta designación que han sido cursadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), mediante su procedimiento centralizado, entre 2000 y 2013, es decir, durante los primeros 14 años de existencia de la normativa reguladora de medicamentos huérfanos en la Unión Europea. Todos los autores están vinculados directamente a la EMA, excepto dos de ellos, que pertenecen al CeMSIIS (Centro de Sistemas Inteligentes, Informática y Estadística Médica) de la Universidad Médica de Viena.

Los resultados muestran que en Europa se aprueban proporcionalmente menos medicamentos huérfanos. En el período analizado, el porcentaje de éxito de las solicitudes de autorización fue significativamente menor en el grupo de los medicamentos huérfanos (66%) que en el de fármacos sin esta designación (79%). En su discusión, los autores aportan una visión panorámica de los factores determinantes del éxito o fracaso de las solicitudes, de las dificultades que surgen en el desarrollo clínico de los medicamentos huérfanos y de cómo los laboratorios implicados pueden aprovecharse del servicio de asesoramiento científico de la EMA.

De hecho, uno de los principales determinantes de que se llegue a comercializar el fármaco o de que fracase la solicitud de autorización es la adherencia al asesoramiento prestado por la EMA específicamente para el diseño del ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que se habrá de evaluar el producto en cuestión. Este asesoramiento incide en tres áreas fundamentales: el criterio principal de valoración de la eficacia la elección de comparador y la metodología estadística que va a emplearse en el ECA. Este factor no es exclusivo de los medicamentos huérfanos, sino que ya había sido detectado anteriormente en otros análisis de carácter más general^{1,2}. Como es lógico, se desconocen los motivos por los que no se siguen las directrices que la EMA propone, en cada caso, para el desarrollo clínico de los medicamentos.

El otro factor que, según este estudio, se correlaciona con la aprobación o rechazo de la solicitud de autorización de un medicamento huérfano es el tamaño del laboratorio que desarrolla el producto. Las empresas pequeñas tienen menos éxito en sus solicitudes y, en este punto, los autores sí consiguen extraer de los datos recogidos una lista de causas que permiten explicar, al menos en parte, el porqué de esta situación:

- Menor uso del ECA y mayor uso de datos bibliográficos para fundamentar su solicitud.
- Mayor uso de variables indirectas para evaluar la eficacia. Por ejemplo, en los ensayos oncológicos, uso de la supervivencia libre de progresión o de la tasa global de respuesta en vez de la supervivencia global.
- Programas de desarrollo clínico más pequeños, con menos recursos y experiencia más limitada.
- Menos capacidad para reorientar su plan de desarrollo y adaptarlo a las directrices recibidas en el asesoramiento científico prestado por la EMA.

Con el fin de aumentar el porcentaje de solicitudes de autorización aprobadas para la comercialización de medicamentos huérfanos, los autores proponen que los laboratorios establezcan el contacto con la agencia reguladora lo antes posible en el proceso de desarrollo clínico, de modo que, ya desde un principio, se pueda establecer un diálogo y colaboración que contribuya a superar las barreras aquí detectadas: el diseño del ECA; la elección de los criterios de valoración de la eficacia y la selección de metodologías estadísticas apropiadas. En definitiva, el artículo supone un llamamiento a la actitud proactiva y colaboradora entre reguladores y desarrolladores de estos tratamientos.

Recientemente, la EMA ha iniciado un proceso de renovación y actualización de la normativa aplicable a estos medicamentos³. Tras sacar a consulta pública un primer borrador de la nueva regulación, la Comisión Europea reunirá en el tercer trimestre de 2019 a diversos agentes implicados en la investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos. Así pues, es de esperar que, en un futuro próximo, este trabajo se convierta en el referente para valorar si los cambios introducidos en la normativa han servido para superar las barreras detectadas, agilizar los procedimientos y facilitar un aumento de la tasa de medicamentos huérfanos autorizados en Europa.

Puntos clave

- **En la Unión Europea se autorizan proporcionalmente menos medicamentos huérfanos que medicamentos sin esta designación.**
- **Hay dos factores determinantes del éxito o fracaso de las solicitudes de autorización de medicamentos huérfanos: la adherencia al asesoramiento científico prestado por la EMA y el tamaño del laboratorio que desarrolla el fármaco.**
- **e ha iniciado un proceso de renovación y actualización de la normativa que regula la autorización de la comercialización de medicamentos huérfanos por la EMA.**

Bibliografía

1. Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, Reimer T, Svendsen K, Tsigkos S, et al. Factors associated with success of market authorization applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 39-48.
2. Hofer MP, Jakobsson C, Zafirooulos N, Vamvakas S, Vetter T, Regnstrom J, et al. Regulatory watch: impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14(5): 302-303.
3. EMA. Evaluación de la normativa aplicable a los medicamentos huérfanos. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-6059807_es (último acceso: abril de 2019).