



Medicamentos huérfanos: diez investigaciones que revolucionarán el abordaje clínico

MARTA RIESGO

Jefa de sección de El Global

Las terapias génicas o los tratamientos dirigidos plantean un panorama esperanzador para el tratamiento de enfermedades de baja prevalencia. Oncología es el campo donde más desarrollos se están produciendo, con más de la mitad de las investigaciones en marcha en el área de fármacos huérfanos.

KEY WORDS: medicamentos huérfanos, investigación, terapia génica, terapias dirigidas, oncología.

Los fármacos huérfanos que se encuentran actualmente en investigación a nivel global generarán casi 190.000 millones en ventas entre 2019 y 2024 y representarán una proporción cada vez más creciente de las ventas mundiales (del 27 por ciento en 2019 al 35 por ciento en 2024). Así lo asegura un informe reciente publicado por la consultora internacional Evaluate Pharma, donde hace un repaso por las innovaciones más punteras que llegarán en este campo.

La oncología domina el panorama de desarrollo. De hecho, más de la mitad de las investigaciones en marcha se dirigen a indicaciones en oncología. Para 2024, estima la consultora, se espera que los medicamentos huérfanos que actualmente se encuentran en I+D aumenten las ventas en más de 78.000 millones.

Entre los fármacos en investigación que más ventas registrarán (ver figura 1) se encuentran las triples terapias VX-659/VX-445 de Vertex para fibrosis quística; X-445 combinado con tezacaftor/ivacaftor y VX-445 combinada con tezacaftor/ivacaftor. El estudio en marcha referente a la primera combinación está dirigido a pacientes que tienen una copia de la mutación F508. El segundo estudio, que se focaliza en la segunda triple terapia, se realiza en pacientes que tienen dos copias de la mutación F508. La consultora estima que, de aprobarse, la triple terapia tendrá unas ventas de 4.800 millones de dólares. La innovación que presenta Vertex con estas combinaciones les otorga un valor anual neto (NPV por sus siglas en inglés), según EvaluatePharma, de 24.000 millones de dólares, lo que muestra el potencial que estas terapias, que se encuentran en fase III de desarrollo, pueden suponer en el segmento de medicamentos huérfanos global.

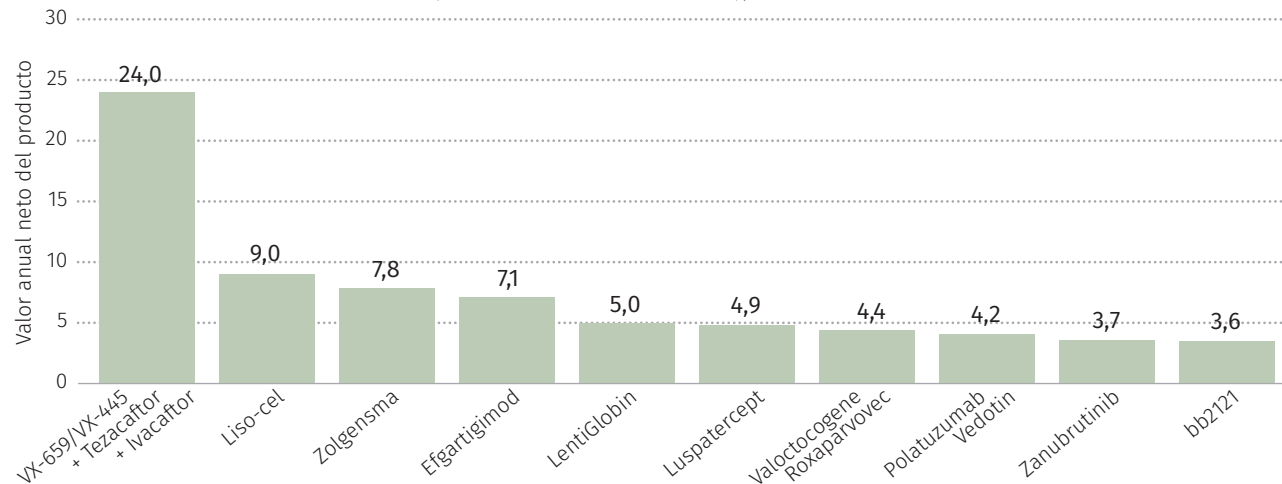


La segunda gran innovación es la terapia CAR-T Liso-cel, de Celgene. Liso-cel es un candidato a tratamiento con linfocitos CAR-T dirigido a CD19 y de composición definida, experimental, que usa un dominio coestimulador 4-1BB. El principal ensayo de CAR-T de Celgene, TRANSCEND NHL-001, está estudiando liso-cel en pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes recidivante, linfoma de células B mediastínico primario, linfoma folicular de grado 3B y linfoma de células del manto. En cuanto al valor estimado para esta terapia CAR-T, el informe apunta a unas ventas estimadas para 2024 de 1.400 millones, y un NPV de 9.000 millones de dólares.



FIGURA 1

LOS 10 MEJORES MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO (ACTUALMENTE EN FASE III), PARA 2024



Fuente: EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2019.

En el tercer puesto se encuentra la terapia génica de Novartis Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi), recientemente aprobada por la agencia del medicamento de Estados Unidos (FDA), para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bi-alélicas en el gen de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1). Concretamente Zolgensma está diseñado para abordar la causa raíz genética de AME al proporcionar una copia funcional del gen SMN humano para detener la progresión de la enfermedad a través de la expresión sostenida de la proteína SMN con una sola infusión intravenosa (IV). El VPN estimado para esta terapia es de 7.800 millones de dólares, con unas ventas estimadas para 2024 de 1.600 millones de dólares.

El fármaco Efgartigimod, de la compañía belga Argenx, para tratar la miastenia grave generalizada y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica se hace con la cuarta posición en el ranking de innovaciones huérfanas más disruptivas. Esta obtendría

unas ventas para 2024 de 1.900 millones de dólares, con un valor anual neto que alcanza los 7.100 millones de dólares. La terapia génica Zynteglo (Células autólogas CD34+ codificantes del Gen β A-T87Q-Globina), de Bluebird bio se haría con unas ventas de 1.500 millones de dólares, con un VPN de 5.000 millones. Esta terapia génica que añade copias funcionales de un gen modificado de β -globina en las células madre hematopoyéticas de los pacientes a través de la transducción de células autólogas CD34+ con el vector lentiviral BB305, dirigiéndose así a la causa genética subyacente de la enfermedad. Esta terapia, que acaba de recibir el visto bueno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años de edad y mayores con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) que no tienen genotipo β 0/ β 0, para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas es apropiado, pero no tienen un donante HLA compatible.

Las terapias
génicas y
celulares cobran
especial
protagonismo
entre las grandes
innovaciones
llamadas a
revolucionar el
segmento de
medicamentos
huérfanos a nivel
global

Luspatercept, de Celgene y Acceleron Pharma, ocuparía el sexto puesto entre las terapias en investigación más prometedoras. Precisamente ambas compañías presentaron resultados de un ensayo en Fase III de este tratamiento en la 60ª Reunión y Exposición Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH), celebrada en San Diego (EE.UU). El ensayo fase III Medalist evalúa la eficacia y la seguridad de luspatercept para pacientes con anemia asociada a síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo que precisan transfusiones de glóbulos rojos y en los que fracasó el tratamiento con eritropoyetina, o que bien no son candidatos al mismo. Así, tal y como anunciaron las compañías durante el encuentro internacional, este tratamiento, tal y como se demuestra en el ensayo, cumplió el objetivo principal de independencia transfusional de glóbulos rojos durante ocho o más semanas en las primeras 24 semanas del estudio. El tratamiento con luspatercept, señalaron, “condujo a una proporción significativamente mayor de pacientes que alcanzaron IT-GR \geq 8 semanas en comparación con placebo”. El estudio mostró también, en los objetivos secundarios, que el tratamiento con luspatercept condujo a un porcentaje de pacientes significativamente mayor que alcanzaron IT-GR de 12 o más semanas en las primeras 24 o 48 semanas del estudio, así como la mejoría hematológica-eritroide de ocho o más semanas. Se estima que en 2024 este fármaco alcance unas ventas de 1.100 millones de dólares con un VPN de 4.900 millones de dólares.

La terapia génica en fase II de desarrollo valoctogene roxaparvovec, de BioMarin, para el tratamiento de la hemofilia A se encuentra también entre la lista de las investigaciones más prometedoras en el campo de los fármacos huérfanos. Esta terapia podría proporcionar, tan solo con una administración, el gen necesario para producir el factor VIII, lo que podría proporcionar una cura potencial, al eliminar la necesidad de tratamientos continuos del factor VIII. Las ventas estimadas para esta terapia, si logra alcanzar la comercialización son de 1.200 millones de dólares para 2024. Además, el valor anual neto sería de 4.400 millones de dólares.



Polatuzumab vedotina, el primer anticuerpo conjugado anti-CD79b (ADC) que se está investigando para el tratamiento de varios tipos de linfoma no Hodgkin (LNH), de la compañía Roche, ocupa la octava posición con un valor anual neto de 4.200 millones de euros. La proteína CD79b es altamente específica y se expresa en la mayoría de los tipos de LNH de células B, por lo que es una diana prometedora para el desarrollo de nuevas terapias. Polatuzumab vedotina se une a CD79b y destruye estas células B mediante un enfoque dirigido que se cree que minimiza los efectos sobre las células normales al tiempo que maximiza la muerte de las células tumorales. Precisamente la FDA ha admitido recientemente la solicitud de aprobación presentada por Roche y ha concedido la 'Revisión Prioritaria' a polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina más Rituximab (Mabthera) (BR) para el tratamiento de personas con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) refractario o en recaída (RR).

El inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), zanubrutinib (BGB-3111), de la compañía BeiGene, ocupa la novena posición entre las terapias en investigación más prometedoras. De hecho, este tratamiento ha recibido recientemente una designación de terapia innovadora de la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (MCL) que han recibido previamente al menos una terapia previa. La designación se basó en datos que incluyen los resultados de fase II de un ensayo multicéntrico, de etiqueta única y de un solo brazo presentado en la Reunión Anual de la ASH de 2018. Estos demostraron que la tasa de respuesta general (ORR) con el inhibidor de BTK de molécula pequeña de próxima generación fue de 83,5 por ciento. Este inhibidor de BTK podría obtener unas ventas para 2024 de 1.100 millones de dólares, mientras que su NPV se sitúa en 3.700 millones.

Como última gran innovación de la lista el informe de Evaluate Pharma apunta a la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) específicos del antígeno de maduración de células b (BCMA), bb2121, de

Más de la mitad de los fármacos que se encuentran en investigación en el segmento de los medicamentos huérfanos se dirigen a indicaciones en oncología

Celgene, que dispone de varios ensayos en marcha para Mieloma Múltiple en recaída y refractario. La consultora le aporta un valor a esta terapia en investigación de 3.600 millones de dólares.

MÁS ALLÁ DEL PIPELINE

Más allá de los medicamentos que se encuentren en el pipeline en este segmento, el informe también analiza los fármacos que más ventas obtendrán en los próximos años en esta área (contando fármacos que a día de hoy ya están comercializados con otros que previsiblemente estarán en el mercado para 2024). Imbruvica (ibrutinib), de AbbVie y Janssen, será el fármaco que más ventas registre de todo el mercado de huérfanos, con unos ingresos estimados de 9.400 millones de dólares y un crecimiento medio anual del 13,3 por ciento hasta 2024. Actualmente este inhibidor de la Tirosina kinasa de Bruton está indicado para el tratamiento de tres tipos de neoplasias hematológicas: Leucemia Linfática Crónica (LLC), Linfoma de Células del Manto (LCM) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW).

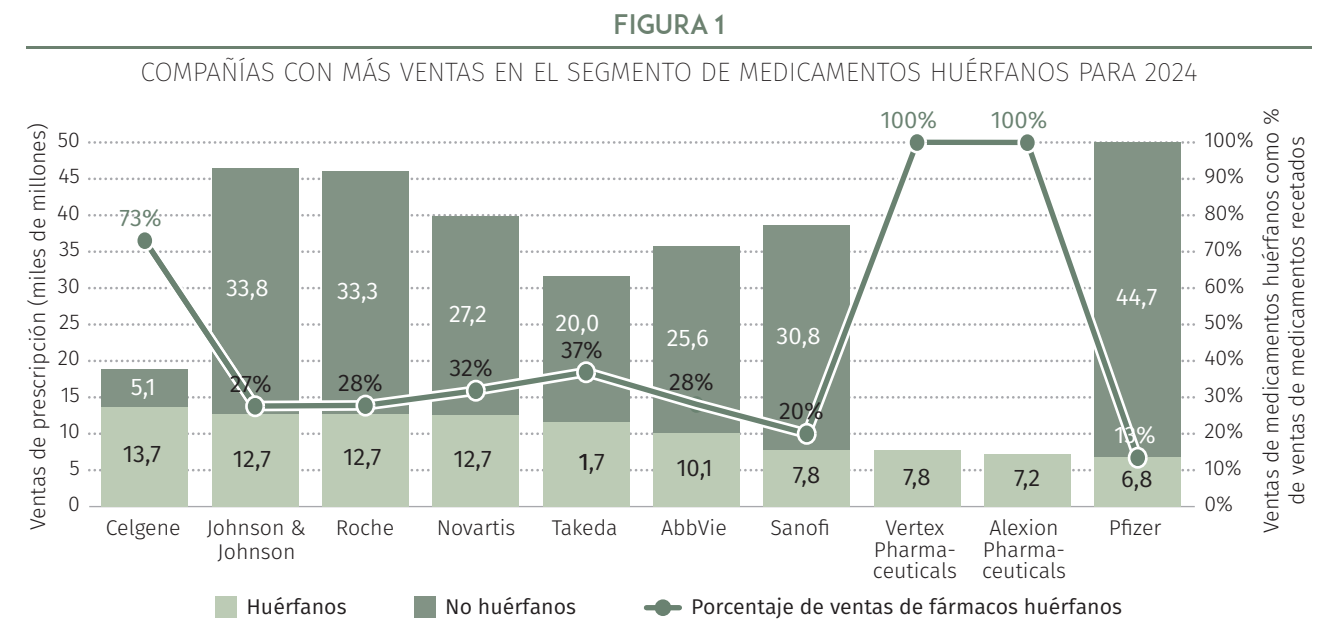
Revlimid (lenalidomide), de Celgene, será el segundo medicamento con mayores ingresos, con 8.100 millones de euros en ventas. No obstante, este fármaco registrará un descenso medio anual del 3,2 por ciento, que se entiende por la

pérdida de la patente estimada para 2023. Revlimid actualmente dispone de varias indicaciones en mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto.

En el tercer puesto se encuentran las triples terapias de Vertex para fibrosis quística X-445 combinado con tezacaftor/ivacaftor y VX-445 combinada con tezacaftor/ivacaftor.

Darzalex (daratumumab), de Janssen, para mieloma múltiple, es el cuarto fármaco que más ventas podrá obtener, con 4.800 millones de dólares. Le sigue Jakafi (ruxolitinibphosphat), de Novartis, para lamielofibrosis de riesgo intermedio o alto. Ocuparía el quinto puesto, con una estimación de ventas para 2024 de 4.400 millones de dólares.

Por compañías (ver figura 2), Celgene (recientemente adquirida por BMS) será la que lidere el mercado de fármacos huérfanos con unas ventas estimadas de 13.700 millones de dólares. Le sigue Janssen, Roche y Novartis, con unos ingresos estimados para cada una de ellas de 12.700 millones de dólares. Takeda se hace con la quinta posición, con 11.700 millones de dólares, seguida por AbbVie, con unas estimaciones de 10.100 millones de dólares. ■



Fuente: EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2019.