Actual. Osteol 2024; 20(3): 126-131.
https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index

COMUNICACIONES BREVES / ***Brief Communications***

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, EL DESAFÍO PARA ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

María L. Brance[1*], César A. Crespi[2]

[1] Reumatología y Enfermedades Óseas. Argentina
[2] Centro de Referencia en Enfermedades Raras y de Dificultoso Diagnóstico (CERyD), Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios. Argentina

Resumen

A pesar de los avances significativos en la comprensión de la etiología de muchas enfermedades raras, estos progresos científicos no siempre se han traducido en beneficios directos para los pacientes. Las enfermedades poco frecuentes (EPF) (también conocidas como enfermedades raras o huérfanas) se definen oficialmente en Estados Unidos como aquellas que afectan a menos de 200.000 personas en el país. Se estima que existen aproximadamente 7000 enfermedades raras; sin embargo, solo entre 250 y 300 cuentan con tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).

Uno de los mayores desafíos en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras es la dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos en poblaciones pequeñas. La ciencia traslacional, que proporciona la base para el desarrollo racional de tratamientos, ha progresado a un ritmo más lento en comparación con la innovación científica básica. Esto ha generado una brecha entre los descubrimientos en laboratorio y su aplicación en la práctica clínica, lo que limita la disponibilidad de terapias efectivas.

Para lograr un impacto real en la vida de los pacientes, es crucial reforzar la investigación en enfermedades raras mediante la ciencia traslacional, la cual permite transformar el conocimiento básico en aplicaciones prácticas y multidisciplinarias. En este contexto, se vuelve fundamental diseñar estrategias innovadoras en ensayos clínicos, optimizar la identificación de biomarcadores y fomentar la colaboración entre distintos sectores científicos y médicos. Solo así será posible superar las barreras existentes y acelerar el desarrollo de tratamientos eficaces para estas condiciones poco frecuentes.

Palabras clave: enfermedades poco frecuentes, enfermedades raras, medicamentos huérfanos, tratamientos.

**E-mail: lorenabrance@gmail.com*

ORPHAN DRUGS, THE CHALLENGE FOR RARE DISEASES

Abstract

Despite significant advances in understanding the etiology of many rare diseases (RDs), these scientific breakthroughs have not always translated into direct benefits for patients. Rare diseases (also known as orphan diseases) are officially defined in the U.S. as those affecting fewer than 200,000 people in the country. It is estimated that there are approximately 7,000 rare diseases; however, only between 250 and 300 have FDA-approved treatments.

One of the greatest challenges in the development of drugs for rare diseases is the difficulty of conducting clinical trials in small populations. Translational science, which serves as the foundation for the rational development of treatments, has progressed at a slower pace compared to basic scientific innovation. This has created a gap between laboratory discoveries and their application in clinical practice, limiting the availability of effective therapies.

To achieve a real impact on patients' lives, it is crucial to strengthen research on rare diseases through translational science, which transforms basic knowledge into practical, multidisciplinary applications. In this context, designing innovative clinical trial strategies, optimizing biomarker identification, and fostering collaboration among various scientific and medical sectors becomes essential. Only through these efforts it will be possible to overcome existing barriers and accelerate the development of effective treatments for these rare conditions.

Keywords*: rare diseases, orphan diseases, orphan drugs, treatments.*

Algunos de los medicamentos más caros en el mercado están dirigidos a tratar enfermedades raras.[1]

La Ley de Medicamentos Huérfanos (Orphan Drug Act, ODA) fue promulgada en los Estados Unidos el 4 de enero de 1983.[2] El desarrollo de fármacos para enfermedades raras representa un riesgo comercial significativo, y, antes de esta legislación, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobaba aproximadamente solo dos medicamentos por año para tratarlas.[3]

Ahora, cuatro décadas después, se han aprobado cientos de medicamentos huérfanos para su uso en las 7000 a 10.000 enfermedades y condiciones que se consideran raras.

La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 redujo las barreras y proporcionó incentivos para desarrollar y comercializar nuevos medicamentos para tratar enfermedades raras.

La aprobación de la Ley de Medicamentos Huérfanos en los Estados Unidos fue un punto de inflexión, al reducir barreras y proporcionar incentivos, como exclusividad de mercado, créditos fiscales y subsidios para investigación, con el fin de fomentar el desarrollo de terapias destinadas a enfermedades raras. Antes de la Ley (1967-1983) se habían desarrollado y comercializado solo 34 medicamentos para enfermedades raras, de los cuales 24 fueron financiados por agencias federales y solo 10 por la industria farmacéutica. Luego de 1983, la FDA ha otorgado 4780 designaciones de medicamentos huérfanos y ha aprobado 744 de ellos (FDA, 2018). Esta Ley de Medicamentos Huérfanos de los Estados Unidos ha sido motivo de inspiración de legislaciones similares en otros países.[4,5]

Además de establecer el Programa de Subvenciones para Productos Huérfanos, la Ley de Medicamentos Huérfanos creó el Programa de Designación de Medicamentos Huérfanos, diseñado para proporcionar incentivos financieros a las empresas que desarrollan fármacos y productos biológicos para enfermedades y condiciones raras.[6]

Actualmente, estos incentivos incluyen: crédito fiscal del 25% sobre los costos aplicables de investigación y desarrollo; exención de las tarifas de usuario de la FDA, que son los pagos que las empresas realizan a la FDA para compensar los costos de revisión de solicitudes; exclusividad de mercado por siete años para la indicación aprobada con designación de medicamento huérfano.[6]

Para obtener la designación de medicamento huérfano, los patrocinadores deben presentar una solicitud en la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD) de la FDA y cumplir con dos criterios principales de designación. Primero, deben demostrar que el fármaco o producto biológico será utilizado para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o condición rara, definida legalmente como aquella que afecta a menos de 200.000 pacientes en los Estados Unidos. Segundo, deben proporcionar datos preclínicos o clínicos que respalden una justificación científica de que el medicamento podría ser eficaz en la enfermedad o condición rara propuesta. Las solicitudes de designación de medicamento huérfano pueden presentarse en cualquier momento, desde las primeras etapas del desarrollo del fármaco hasta las fases avanzadas de los ensayos clínicos, siempre antes de la presentación de una solicitud de comercialización.[7]

Dado el éxito de esta Ley, otros países también aprobaron legislaciones similares, y una revisión de la literatura de 1998 a 2014 encontró que la mayoría de los países revisados (27 de 35) tenían una legislación de medicamentos huérfanos, pero los dos países más grandes por población (China e India) aún no habían promulgado legislación nacional al respecto.[8] En el pasado, aproximadamente un tercio de todos los medicamentos aprobados por la FDA eran huérfanos.[9]

Cabe aclarar que, aunque muchos de los ejemplos provienen del contexto de los Estados Unidos, el análisis realizado busca ofrecer conceptos y estrategias aplicables a otros entornos, reconociendo la necesidad de adaptaciones locales.

Gastos y crecimiento del mercado de medicamentos huérfanos. El mercado de medicamentos huérfanos ha crecido significativamente en las últimas décadas, reflejando tanto los avances en investigación como la necesidad de tratamientos innovadores para estas enfermedades.

Un análisis del gasto anual en tales medicamentos (ajustado para incluir solo indicaciones de enfermedades raras) reveló que los gastos totales fueron de 15 mil millones de dólares en 2007 y de 30 mil millones de dólares en 2013 solo en los Estados Unidos.[10]

En 2017, las ventas globales de medicamentos huérfanos se estimaron en 125 mil millones de dólares, lo que representa el 15,9% de todas las ventas de medicamentos recetados no genéricos, con un crecimiento anual promedio del 11,3%. El costo medio por paciente para medicamentos huérfanos es aproximadamente 4,8 veces mayor que el de medicamentos no huérfanos.[11]

En Europa se observó que el costo anual por paciente de los medicamentos huérfanos existentes variaba entre 1251 y 407.631 euros, con un costo medio de 32.242 euros por año.[12]

Rol de la ciencia traslacional. El diagnóstico ha sido un área tristemente descuidada en la investigación de enfermedades raras. Los pacientes con estas condiciones suelen describir un largo y difícil camino para obtener un diagnóstico, marcado por frustración y desesperación. Además, resaltan la necesidad de una mejor formación médica en enfermedades raras para agilizar el proceso diagnóstico.[13]

Las enfermedades mendelianas se consideran raras, pero se estima que los trastornos genéticos ocurren a una tasa de 40 a 82 por cada 1000 nacimientos vivos.[14] Los estudios epidemiológicos indican que, si se incluyen todas las anomalías congénitas dentro de la carga genética, aproximadamente el 8% de las personas serán diagnosticadas con un trastorno genético antes de alcanzar la edad adulta. En conjunto, los trastornos genéticos raros afectan a un número significativo de personas.[15]

Afortunadamente, ciertas tecnologías avanzadas como los *arrays* de polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism (SNP) arrays*), la secuenciación del exoma y la secuenciación del genoma están facilitando la identificación de enfermedades raras y nuevas.[16]

Asimismo, muchos científicos, médicos y la sociedad en general reconocen la importancia crítica del diagnóstico como un paso esencial para ofrecer terapias efectivas. Esto brinda esperanza para el desarrollo de campañas sostenidas que permitan identificar a los pacientes con enfermedades raras mediante el Proyecto Genoma Humano, el cual sigue siendo clave en la identificación de subpoblaciones para tratamientos dirigidos en cáncer y enfermedades metabólicas.[17]

Para transformar la investigación en enfermedades raras y avanzar de manera eficiente en el desarrollo de fármacos, será necesario emplear un enfoque científico traslacional que combine múltiples estrategias. Estas incluyen: métodos mejorados de diagnóstico y selección de pacientes, lo que permitirá identificar con mayor precisión a los individuos adecuados para los estudios clínicos; diseños innovadores y flexibles de ensayos clínicos, junto con enfoques estadísticos avanzados, que optimicen la recolección y el análisis de datos en poblaciones reducidas; nuevas técnicas para describir, monitorear e interpretar los resultados de la enfermedad y los efectos de las intervenciones, especialmente en poblaciones pequeñas o enriquecidas. Por ejemplo, esto puede incluir la selección de pacientes para ensayos clínicos o tratamientos en función de biomarcadores específicos o mutaciones genéticas concretas.[17]

Aporte de los autores. Coincidimos plenamente en que establecer la seguridad y la eficacia de las intervenciones en estudios con poblaciones muy reducidas representa un desafío considerable, especialmente en ausencia de información detallada sobre la historia natural de la enfermedad. La escasa disponibilidad de pacientes no solo limita la posibilidad de alcanzar la potencia estadística necesaria para detectar efectos clínicamente relevantes, sino también dificulta la identificación de eventos adversos infrecuentes, pero potencialmente significativos desde el punto de vista clínico.

Del mismo modo, reconocemos que la definición de *end-points* clínicos sólidos se ve obstaculizada cuando la evolución natural de la enfermedad no ha sido suficientemente caracterizada. En este contexto, la identificación y validación de biomarcadores adquiere un papel clave como herramienta para establecer parámetros sustitutos objetivos de respuesta clínica. Sin embargo, este proceso requiere una comprensión profunda de la fisiopatología de base, que permita establecer una conexión clara y verificable entre el defecto genético, los mecanismos moleculares involucrados y las manifestaciones clínicas observadas. Para ello, resultan esenciales algunas estrategias como la correlación con signos clínicos preliminares, la comparación con cohortes control (ya sean sanas o con patologías afines) y la planificación de estudios longitudinales que respalden una validación prospectiva robusta.

Consideramos que el desarrollo de un "mapa de ruta" que vincule de forma secuencial el defecto molecular con la expresión fenotípica constituye un paso crucial para avanzar en la comprensión de estas enfermedades. Si bien el presente trabajo constituye una

comunicación breve, reconocemos la relevancia de integrar datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos, y de esbozar modelos mecanísticos preliminares que contribuyan a explicar la patogénesis y a identificar potenciales dianas terapéuticas.

Somos plenamente conscientes de que la investigación en enfermedades poco frecuentes exige enfoques metodológicos rigurosos, multidisciplinarios e innovadores. Los desafíos planteados por el revisor son, sin duda, centrales en este campo. Desde nuestro modesto aporte, nos comprometemos a seguir promoviendo estrategias de difusión que contribuyan a visibilizar estas problemáticas, así como a continuar con el estudio clínico y molecular de los pacientes, con el objetivo de avanzar progresivamente en la caracterización integral de las EPF.

Conclusiones

La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 marcó un punto de inflexión en el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras, impulsando incentivos económicos y regulatorios que han favorecido la aprobación de cientos de fármacos. A pesar de dichos avances, los costos elevados de estos tratamientos siguen siendo un desafío, reflejado en el crecimiento exponencial del mercado de medicamentos huérfanos.

El diagnóstico de enfermedades raras continúa siendo una barrera clave, pero el avance en tecnologías genómicas ofrece nuevas oportunidades para la detección temprana y la personalización de tratamientos. La ciencia traslacional desempeña un papel fundamental en la optimización del desarrollo de terapias, mediante estrategias innovadoras en ensayos clínicos y el uso de biomarcadores.

El éxito de esta legislación ha inspirado iniciativas similares en el ámbito internacional, destacando la necesidad de seguir promoviendo políticas que faciliten el acceso equitativo a diagnósticos y tratamientos efectivos para pacientes con enfermedades raras.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 20/02/2025
Aceptado: 16/05/2025

Referencias

1. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al; Second Workshop on Orphan Drugs participants. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 2018;392(10149):791-4.
2. Orphan Drug Act. P.L. 97–414 (Jan 4, 1983).
3. Asbury CH. The Orphan Drug Act. The first 7 years. *JAMA* 1991;265(7):893-7.
4. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020;323(2):164-76. doi: 10.1001/jama.2019.20288. Erratum in: *JAMA* 2020;323(6):573.
5. Crespi CA, Szarazgat D. Con los Oídos de la Prudencia. Enfermedades Poco frecuentes: Estrategias de articulación del Sistema de Salud e Impacto sociosanitario en el hallazgo del diagnóstico. Buenos Aires: Acercándonos Ediciones; 2022. ISBN: 978-987.8925-27-1.
6. Patel S, Miller Needleman KI. FDA's Office of Orphan Products Development: providing

incentives to promote the development of products for rare diseases. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2019;46(5):387-93.
7. Orphan Drug Act. 21 USC § 360aa. 1983.
8. Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One* 2015;10(10):e0140002.
9. Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):163.
10. Divino V, DeKoven M, Kleinrock M, Wade RL, Kaura S. Orphan Drug Expenditures In The United States: A Historical And Prospective Analysis, 2007-18. *Health Aff (Millwood)* 2016;35(9):1588-94.
11. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* 2019;179(6):885-92.
12. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:62.
13. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis* 2013;1:1–15.
14. Global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.
15. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42(5):677-93.
16. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013;369(16):1502-11.
17. Pariser AR, Gahl WA. Important role of translational science in rare disease innovation, discovery, and drug development. *J Gen Intern Med* 2014;29 (Suppl 3):S804-7.