

Fattori predittivi dell'autorizzazione dei farmaci orfani in Europa

SIF Newsletter 12 del 15-04-2008

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Sia in Europa che in USA, più 55 milioni di soggetti soffrono di una malattia rara. Esistono circa 5000-7000 malattie rare, e ogni anno sono descritte circa 250 nuove patologie. Ciò è in parte dovuto al continuo miglioramento delle conoscenze sulla biologia e sulla genetica di queste patologie, tuttavia, per molte di esse non sono disponibili trattamenti terapeutici.

I costi elevati ed i rischi per lo sviluppo di farmaci insieme alle difficoltà di condurre studi clinici su piccole popolazioni e le ridotte dimensioni del mercato, scoraggiano l'industria farmaceutica a produrre farmaci per le malattie rare.

Incentivare la disponibilità di questi farmaci ai pazienti che soffrono di una malattia rara è quindi un importante problema di sanità pubblica.

Seguendo il successo dell'Orphan Drug Act negli USA, l'Unione Europea (UE) ha introdotto il regolamento sui medicinali orfani nell'aprile 2000. I due sistemi hanno molti aspetti in comune, anche se esistono alcune differenze. Negli Stati Uniti, i farmaci indicati per un massimo di 200.000 pazienti (pari a 7 pazienti/10.000 abitanti) sono eleggibili come farmaci orfani.

Nell'UE, la designazione di farmaco orfano è attribuita dalla Commissione Europea e viene stabilita se il prodotto è destinato alla diagnosi, prevenzione o trattamento di una condizione a rischio per la vita o cronicamente disabilitante che colpisce <5 su 10.000 pazienti. Inoltre, lo sponsor deve dimostrare che non esiste alcuna opzione diagnostica, terapeutica o profilattica soddisfacente o, nel caso in cui esista, che il nuovo prodotto avrà effetti benefici significativi per i soggetti colpiti dalla malattia rara.

Un recente studio italiano (Joppi R, Bertelè V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. Br J Clin Pharmacol 2006; 61: 355-60) ha segnalato che nel mese di aprile 2004, solo il 7,1% dei potenziali farmaci designati come orfani sono stati approvati per la commercializzazione.

Quindi, cosa determina il successo dello sviluppo di un farmaco orfano e della sua autorizzazione all'immissione in commercio? In altre parole, che cosa permette ad un farmaco di essere autorizzato come orfano?

L'obiettivo di questo studio è stato quello di individuare i fattori predittivi di successo nell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci orfani nell'Unione Europea. La metodologia seguita è stata la seguente:

Selezione di medicinali candidati come orfani: è stata costituita una coorte di 386 farmaci orfani o possibili candidati, seguita dall'entrata in vigore del regolamento europeo (aprile 2000). Successivamente, sono stati arruolati tutti i medicinali orfani autorizzati all'immissione in commercio dalla Commissione Europea fino al 1 ottobre 2006 e sono stati confrontati con un sottogruppo di farmaci designati, ma non ancora autorizzati come orfani.

Al fine di evitare possibili distorsioni a causa delle differenze in termini di correlazione temporale sulla probabilità di ottenere l'autorizzazione, per ciascun prodotto autorizzato è stato selezionato un campione casuale di un massimo di due prodotti designati nello stesso periodo di tempo (da 120 giorni prima a 120 giorni dopo). I farmaci orfani autorizzati per più indicazioni (imatinib, sunitinib e dasatinib) sono stati valutati insieme ad un massimo di due farmaci orfani per ciascuna indicazione non autorizzata.

Raccolta dei dati: sono state raccolte le informazioni relative a ciascun prodotto, indicazione e sponsor.

Analisi dei dati: le caratteristiche dei farmaci orfani approvati o meno, sono state comparate utilizzando l'analisi univariata. L'Odds Ratio e l'intervallo di confidenza al 95% è stato calcolato per ogni caratteristica nelle tre categorie (indicazione, prodotto, sponsor).

L'outcome è stato definito come l'autorizzazione alla commercializzazione durante il periodo di studio (aprile 2000-ottobre 2006). Per verificare se le diverse caratteristiche erano correlate reciprocamente è stata utilizzata l'analisi multivariata.

Nel periodo di riferimento, 31 medicinali orfani hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Su 36 indicazioni approvate per farmaci orfani, un prodotto (imatinib) è stato autorizzato per quattro indicazioni e altri due (sunitinib e dasatinib) sono stati autorizzati per due indicazioni. Il totale dei 60 prodotti designati a diventare orfani, ma non ancora

autorizzati, sono stati selezionati in maniera random come controlli.

Dei 31 prodotti autorizzati, la maggior parte (58,3%) è stata designata nei primi 2 anni successivi all'entrata in vigore del regolamento europeo sui medicinali orfani (2000-2001).

Dodici sono stati approvati in circostanze eccezionali, e uno (sunitinib) ha ottenuto l'approvazione condizionata. Sette (22,6%) hanno ricevuto delle forme di consulenza da parte dell'EMA per la stesura del protocollo.

Dei 60 medicinali non autorizzati ma designati, almeno 43 (71.7%) erano ancora in fase di sviluppo nel mese di ottobre 2006; di questi, per uno era già stata depositata la domanda di autorizzazione e un altro era stato autorizzato dal novembre 2006. Lo sviluppo di sei prodotti è stato bloccato o era in attesa. Per 11 prodotti non sono stati disponibili dati recenti sullo sviluppo.

La maggior parte dei prodotti (44,4%) apparteneva alla categorie degli oncologici e immunomodulanti (ATC L) o dei farmaci gastrointestinali e per il metabolismo (ATC A; 25%).

Inoltre, nella maggior parte dei casi (66,7%) sono stati autorizzati farmaci destinati a malattie con una prevalenza <1/10.000.

Dall'analisi multivariata emergono due variabili indipendenti predittive del successo per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e cioè l'esperienza dello sponsor che aveva già ottenuto in passato l'autorizzazione per altri medicinali orfani (OR 17,3, 95% CI 5,6-53,1) e il tipo di prodotto.

A tal proposito si colloca la tendenza verso l'associazione (OR 3,9, 95% CI 0,9-16,6) per i prodotti di sintesi già esistenti rispetto a quelli biotecnologici, mentre non è stata osservata nessuna associazione per le molecole sintetiche innovative rispetto ai prodotti biotecnologici (OR 1,9; 95% CI 0,5-7,7).

Lo studio ha dimostrato che l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano è fortemente correlata a due variabili indipendenti che consistono nell'esperienza di un'industria nello sviluppo di medicinali orfani e nel tipo di prodotto in sviluppo.

L'EMA investe diversi incentivi per sostenere le imprese a sviluppare farmaci orfani, anche se l'industria dovrebbe "crescere" e acquisire esperienza sulle specifiche peculiarità nel processo di sviluppo dei farmaci orfani.

Le differenze tra il numero di autorizzazioni di farmaci orfani europei rispetto a quelli degli Stati Uniti d'America possono quindi essere meglio spiegate con la maturità dell'industria farmaceutica e biotecnologica degli USA rispetto a quella europea. In aggiunta a questo fattore, altre caratteristiche relative alla qualità, la sicurezza e l'efficacia di un potenziale farmaco orfano giocano un ruolo importante, soprattutto per ciò che riguarda la possibilità dello sponsor di dimostrare le evidenze cliniche del farmaco orfano in fase di sviluppo. Ulteriori ricerche dovrebbero essere indirizzate verso lo studio della qualità del programma di sviluppo clinico di questi medicinali orfani che non raggiungono lo stato di approvazione.

Riferimento bibliografico

Harald E et al. Predictors of orphan drug approval in the European Union. Eur J Clin Pharmacol 2008 64: 545–52.

Ettore Napoleone

**Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci
Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA "Farmaci e Bambini"**