Azioni Regolatorie sui farmaci biologici

Data 02 dicembre 2008
Categoria scienze_varie

Per un biologico la probabilità di subire la prima azione regolatoria relativa alla sicurezza è del 14% a 3 anni e del 29% a 10 anni dopo l'approvazione, più spesso a carico di anticorpi, recettori e fattori di crescita.

Contesto

I biologici, definiti come prodotti la cui sostanza attiva è prodotta o estratta da una fonte biologica, rappresentano una parte importante e crescente dell'arsenale terapeutico. Negli Stati Uniti, il primo biologico, l'insulina ricombinante, è stato approvato nell'Ottobre 1982. Da allora, sono stati approvati dalle autorità regolatorie più di 250 biologici, inclusi i prodotti ricombinanti (sangue), i prodotti a base di anticorpi monoclonali, e i vaccini ricombinanti,. Tra il 2003 e il 2006, i biologici hanno rappresentato il 24% e il 22% di tutte le nuove entità chimiche approvate dalle autorità regolatorie degli Stati Uniti (USA) e dell' Unione Europea (UE) rispettivamente. Le vendite di prodotti biotech negli USA hanno mostrato un tasso di crescita annuale del 20% tra il 2001 e il 2006, laddove la crescita del mercato farmaceutico si è incrementata solo dal 6% all'8%. Al momento della sua approvazione, la conoscenza di un nuovo farmaco è incompleta specialmente per quanto riguarda il suo profilo di sicurezza, e ciò è dovuto ad una varietà di fattori che comprendono i limiti, della grandezza campione da un lato e del disegno, dall'altro, dei trials clinici randomizzati. Sebbene questo riguardi anche le piccole molecole, i biologici determinano rischi specifici. Al contrario delle piccole molecole che sono sintetizzate chimicamente, i biologici sono derivati da fonti viventi (ad es., umane, animali, cellule e microorganismi). I processi di produzione e di purificazione dei biologici sono molto complessi, comprendono numerose tappe, e ad ogni singola tappa della cascata produttiva si corre il rischio di influenzare le caratteristiche del prodotto finale. I biologici sono inclini, in maniera specifica, ad indurre immunogenicità. In molti casi, la conseguenza della immunogenicità non è clinicamente rilevante. Tuttavia, in alcuni casi la immunogenicità può portare a perdita di efficacia del farmaco o, anche peggio, ad autoimmunità verso molecole endogene. La capacità che possono avere i dati preclinici di fare previsioni per gli esseri umani è limitata per i biologici, sia per l'azione specie-specifica che per le diverse proprietà immunogeniche negli animali. Come dimostrato in studi precedenti, l'uso dei farmaci nel setting della normale pratica clinica, dopo l'approvazione, può portare alla identificazione di importanti problemi di sicurezza, che possono anche condurre al ritiro dei farmaci dal commercio. Poiché i biologici comportano rischi specifici, e sono disponibili informazioni limitate sulla natura e il tempismo di azioni regolatorie avvenute dopo la loro approvazione, il presente studio esamina la natura delle azioni regolatorie messe in atto per i biologici e determina la probabilità che questa azione regolatoria avvenga dopo l'approvazione.

Obiettivo

Determinare la natura, la frequenza e il momento di attuazione di azioni regolatorie relative alla sicurezza per l'approvazione di biologici negli Stati Uniti e in Europa.

Disegno e Setting

Follow-up di un gruppo di biologici approvato negli Stati Uniti e/o in Europa tra Gennaio 1995 e Giugno 2007. Per gli USA, lo studio ha incluso biologici approvati dal Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) e dal Center for Drug Evaluation and Research (CDER; i dati sono disponibili da Gennaio 1996). Le informazioni sono state ottenute dal Web sites di CBER (http://www.fda.gov/cber) e da CDER (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda), rispettivamente. I biologici messi in commercio con lo stesso numero di richiesta sono stati inclusi una sola volta. Per l'Unione Europea, i biologici con autorizzazione al commercio sono stati identificati dai reports di valutazione pubblica Europei per prodotti medicinali autorizzati per uso umano. Tutte le informazioni sono state ricavate dal Web site dell'EMEA(http://www.emea.europa.eu). Sono stati esclusi biologici con estensione delle indicazioni durante il periodo in studio, vaccini, prodotti allergenici (patch tests alergenici ed estratti allergenici), prodotti biologici destinati ad ulteriori lavorazioni e prodotti biologici per trasfusioni o per il mantenimento del volume di sangue circolante. I biologici sono stati suddivisi in classi terapeutiche in accordo al sistema di classificazione ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) (http://www.whocc.no/atcddd), e sono stati suddivisi in classi funzionali di anticorpi (inclusi gli anticorpi monoclonali), citochine, enzimi, fattori di crescita, ormoni, interferoni, recettori ed altre/varie. Gli anticorpi monoclonali sono stati ulteriormente suddivisi in murini, chimerici, e umanizzati.

Principali Misure di Esito

La natura, la frequenza, e il momento di attuazione di azioni regolatorie di sicurezza definite come:

(1) comunicazioni scritte ai professionisti di salute da parte della FDA (Stati Uniti) - dear letter - (DHPLs) e comunicazioni dirette ai professionisti di salute da parte dell'EMEA (Unione Europea) (DHPCs)

(2) black box warning (Stati Uniti), e (3) ritiri dal mercato per motivi di sicurezza (Stati Uniti ed Unione Europea) svolti

tra il Gennaio 1995 e il Giugno 2008.

Risultati

Un totale di 174 prodotti medicinali biologici è stata approvata tra Gennaio 1995 e Giugno 2007; in questi sono compresi 136 biologici approvati negli USA e 105 nella UE, dei quali 67 hanno ottenuto l'approvazione in entrambi i paesi durante il periodo in studio. Le differenze tra il numero di biologici negli USA e in UE è stato spiegato con le differenze nelle classi Anatomiche Terapeutiche Chimiche di insulina ed analoghi (P < .001), altri preparati antianemici (P = .10), ormoni del lobo anteriore delll'ipofisi e analoghi (P = .08), e immunoglobuline (P = .01).
Durante il periodo in esame, sono state emesse 82 azioni regolatorie relative alla sicurezza per 41 dei 174 biologici (23.6%). Queste includono 46 DHPLs, 17 DHPCs, e 19 black box warnings. Non sono avvenute sospensioni dovute a motivi di sicurezza. Il tempo medio per il verificarsi una azione regolatoria è stato di 3.7 anni e il 70.7% delle azioni regolatorie si è verificato 5 anni dopo l'approvazione.

> La probabilità, in base al modello Kaplan-Meier, per un biologico di subire la sua prima azione regolatoria relativa alla sicurezza è stata del 14% (95% CI, 9%-19%) 3 anni dopo l'approvazione e del 29% (95% CI, 20%-37%) 10 anni dopo l'approvazione.

I biologici che sono stati i primi ad essere approvati, nel loro sottogruppo chimico, farmacologico e terapeutico hanno avuto un rischio significativamente più elevato di incorrere in azioni sanzionatorie rispetto ai prodotti approvati successivamente (HR, 3.7; 95% CI, 1.5-9.5). Quando i prodotti approvati per primi hanno incluso anche biologici approvati in un sottogruppo chimico farmacologico e terapeutico nel quale erano state già approvate piccole molecole, è stato trovato un significativo incremento del rischio di incorrere in una prima azione sanzionatoria (HR, 2.3; 95% CI, 1.1-4.8). I biologici approvati tra Luglio 2001 e Giugno 2007 hanno avuto un incremento non significativo del rischio di incorrere in una prima azione regolatoria rispetto ai biologici approvati tra Gennaio 1995 e Giugno 2001. (HR, 1.5; 95% CI, 0.8-2.8). Un rischio significativamente più alto di incorrere in una prima azione sanzionatoria rispetto agli ormoni, è stato riscontrato per gli anticorpi (HR, 12.1; 95% CI, 3.6-40.9), per le citochine (HR, 17.3; 95% CI, 3.5-86.1), per i fattori di crescita (HR, 8.2; 95% CI, 1.4-49.1), per gli interferoni (HR, 7.3; 95% CI, 1.6-32.8), e per i recettori (HR, 34.2; 95% CI, 5.6-211.1). A paragone con gli anticorpi monoclonali umanizzati, gli anticorpi monoclonali chimerici non hanno mostrato un rischio significativamente più elevato (HR, 2.9; 95% CI, 0.9-9.9) e gli anticorpi monoclonali murini hanno mostrato un rischio più basso (HR, 0.2; 95% CI, 0.03-0.7) di una prima azione sanzionatoria. Le azioni regolatorie emesse per i biologici riguardano disturbi sistemici e reazioni nel sito di somministrazione (26.8% di 82), infezioni e infestazioni (22%), disordini del sistema immunitario (15.9%), e neoplasie benigne, maligne e non specificate (12.2%).

Conclusioni

Questo studio ha dimostrato che almeno il 50% delle azioni regolatorie relative alla sicurezza per i biologici è stato fatto per i disturbi generali, per le reazioni nel sito di somministrazione, e per infezioni e infestazioni. Gli avvisi relativi ad infezioni e infestazioni sono stati spesso correlati ad un effetto di immunomodulazione dei biologici. Sebbene siano noti i limiti degli studi preclinici per i biologici, i risultati di studi farmacologici, preclinici, e clinici potrebbero consentire di identificare i rischi potenziali relativi ai prodotti per i quali sarebbe necessario un attento monitoraggio post approvazione. I professionisti di salute dovrebbero temere gli specifici rischi relativi alla classe, relativamente nuova, dei biologici per poter provvedere a stabilire un legame tra uso del biologico ed eventuale problema clinico del paziente. Inoltre, le classi di anticorpi (monoclonali), di citochine, di fattori di crescita, di interferoni, di recettori e i primi biologici approvati in un sottogruppo chimico farmacologico e terapeutico sono in maniera specifica inclini ad una prima azione regolatoria; è ulteriormente raccomandato un attento monitoraggio di questi biologici.

Limiti

Gli autori stessi evidenziano due possibili limiti dello studio. Poiché non tutti i farmaci sono stati immessi sul mercato immediatamente dopo la loro approvazione, anzi, alcuni di essi non sono stati mai commercializzati, mentre sono stati inclusi nello studio tutti i biologici che hanno ottenuto l'autorizzazione al commercio, questo avrebbe potuto determinare una sottostima delle azioni regolatorie, Il secondo limite è legato al fatto che il campione limitato in esame e l'esiguo numero di azioni regolatorie, con un intervallo di confidenza al 95%, rendono difficile la valutazione dei risultati non statisticamente significativi.

Conflitto di interessi

Gli autori lavorano in un dipartimento che riceve finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche. (Organon, Merck-Serono, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Roche)

Fonte

Thijs J. Giezen, Aukje K. Mantel-Teeuwisse Sabine M. J. M. Straus, Huub Schellekens, Hubert G. M. Leufkens, Antoine C. G. Egberts. JAMA. 2008;300(16):1887-1896.

Commento di Patrizia Iaccarino

L’avvento dei farmaci biologici ha sicuramente rappresentato una nuova frontiera per il trattamento di patologie complesse e spesso fortemente invalidanti, quali malattie reumatologiche (artrite reumatoide, morbo di Crohn), sclerosi multipla, psoriasi, tumori (linfomi, carcinomi del colon, tumori della mammella), trapianti d’organo. Tuttavia essi presentano rischi specifici, legati prevalentemente alla loro immunogenicità.
Il presente articolo sembra fornire una rassicurazione circa i rischi dei biologici, eppure tante ancora sono le domande che restano aperte circa il rapporto rischio/beneficio di questa categoria di farmaci. Innanzitutto per quanto riguarda la durata della loro efficacia, e, quindi, i tempi delle terapie; secondariamente, mancando ancora dati sufficienti sul loro impiego a lungo termine, per quanto riguarda la loro sicurezza e, in particolare, il rischio che il blocco immunitario possa dar luogo a degenerazioni neoplastiche.
Probabilmente dovremo abituarci ad avere a che fare sempre più con farmaci “generici” (o, meglio, “equivalenti”) da un lato e con “biologici” dall’altro; pertanto, è opportuno che chi lavora sul territorio, in particolare i medici di medicina generale, acquistino sempre più dimestichezza con questi farmaci, sia per la valutazione della loro efficacia, sia per il monitoraggio, attento e stretto, dei loro eventuali effetti collaterali. Soprattutto perché i biologici, pur essendo farmaci innovativi e ancora relativamente giovani, presentano rischi specifici, è importante che i medici di medicina generale valutino le indicazioni per le quali tali farmaci vengono prescritti (sulla reale necessità del loro impiego in ogni caso specifico) e vigilino sull’ insorgenza di eventuali eventi avversi, segnalandoli puntualmente alle strutture competenti. Senza le puntuali e tempestive segnalazioni non sarà possibile valutare correttamente il rapporto rischio/beneficio dei farmaci in genere, dei biologici in particolare, nel setting della pratica clinica.