FARMACI ORFANI E MALATTIE RARE

- Orphanos:

  un bimbo che ha perso un genitore o un adulto che ha perso un figliolo

- ORBH

Orfani medici

- Virus orfani
- Geni ed enzimi orfani
- Recettori orfani
- Malattie orfane
  - Malattie neglette dai medici
  - Malattie rare

Malattie rare

- Usa: < 200.000
- Giappone < 50.000
- Australia < 2.000
- EU < 5/10.000
- WHO <6.5-10/10.000
- 1 – 8/10.000

Malattie rare

- National Organization for Rare Disorders (NORD)

  circa 1.200

- Office of Rare Diseases, NIH

  circa 6.000

Malattie rare

- Nuove malattie rare vengono scoperte ogni anno
- Malattie acquisite per condizioni ambientali o per esposizione a sostanze tossiche
- Difetti genetici
  - Errori congeniti del metabolismo

Errori del metabolismo, I

- Alterazioni che coinvolgono molecole complesse
  - Sintomi permanenti, progressivi, indipendenti da eventi intercorrenti, non correlati all'assunzione di cibo

    Disordini lisosomiali, errori nella sintesi del colesterolo

Errori del metabolismo, II

- Alterazioni che portano all'accumulo di prodotti tossici a causa di un blocco metabolico
  - Privi di sintomi fino a che la tossina si accumula

    Fenilchetonuria, alterazioni del ciclo dell'urea, omocistinuria

Errori del metabolismo, III

- Errori congeniti del metabolismo energetico
  - Sintomi legati alla mancata produzione o alterato utilizzo dell'energia

    Difetti nell'utilizzo degli acidi grassi e disordini della catena respiratoria mitocondriale

Perché studiare le malattie rare?

- **Il numero dei pazienti**

Perché studiare le malattie rare?

- Il numero dei pazienti
- **La necessità di diagnosi differenziale**

Separare le zebre dai cavalli

- Un nuovo paziente di 34 anni lamenta:
  - Palpitazioni
  - Senso di soffocamento
  - Nervosismo
  - PA: 175/100 mmHg

Problema

- comune: ansia, ipertensione essenziale
- meno comune: tireotossicosi, utilizzo di droghe
- raro: feocromocitoma, ipertensione nefro-vascolare

Perché studiare le malattie rare?

- Il numero dei pazienti
- La necessità di diagnosi differenziale
- **Il decorso di una malattia rara spesso rappresenta una forma esagerata di uno schema comune di malattia**

Perché studiare le malattie rare?

- Il numero dei pazienti
- La necessità di diagnosi differenziale
- Il decorso di una malattia rara spesso rappresenta una forma esagerata di uno schema comune di malattia
- **Nuove idee sulla patogenesi di malattie comuni**

Caso clinico

- 35 anni, diabete mellito “insulino-dipendente”
- Vescica neurologica, autocateterismo, infezioni ricorrenti
- Poliuria e polidipsia

Sindome di Wolfram

- DIDMOAD
- Malattia neuro-degenerativa ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata da diabete non-autoimmune e atrofia ottica
- Altre manifestazioni
- Gene WFS1 (8 esoni) sul braccio corto del cromosoma 4 (4p16.1)
- Proteina wolframina di 860 amino-acidi

Farmaci orfani

Orphan Drug Act (1983)

- Farmaco utilizzato per trattare malattie rare
- Farmaco che non porterà profitti nei successivi sette anni a giudizio dell'FDA

Legislazione

- USA 1983
- Giappone 1985
- Australia 1997
- Comunità Europea 2000

Incentivi

- Deduzioni fiscali per la ricerca clinica
- Fondi governativi e assistenza alla ricerca
- Periodo di esclusività del marketing del prodotto approvato

FDA

- Più di 1400 prodotti esaminati
- 282 prodotti approvati in 24 anni
- Nei 10 anni precedenti 10 prodotti approvati
- Terapia per 14 milioni di pazienti USA

- In Europa 18 prodotti in 4 anni (EMEA)

• Digoxin Fab	Digibind
• Agalsidase-beta	Fabrazyme
• Nitisinone	Orfadin
• Imatinib	Gleevec
• Tretinoina	Vesanoid
• Ifosfamide	Ifex
• Somatrem	Protropin

Controversie

- Alto costo di alcuni farmaci orfani
- (Analisi costo-efficacia)
- Equity - Affordability
- Nuova definizione di malattia rara

  (£30 000/QALY)

• Ca paratiroide	Cinacalcet
• Ca surrene	Mitotane
• Colite collagena	Budesonide
• Basedow in gravidanza	Propiltiouracile
• Addison	Fludrocortisone
• Acromegalia	Octreotide
	Pegvisomant
• Drepanocitosi/PV	Idrossiurea
• Leucemia promielocitica	Tretinoina