

# 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

# Sindrome 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
- Agalsidase-beta
- Nitisinone
- Imatinib
- Tretinoina
- Ifosfamide
- Somatrem

Digibind  
Fabrazyme  
Orfadin  
Gleevec  
Vesanoid  
Ifex  
Protropin

# Controversie

- Alto costo di alcuni farmaci orfani
- (Analisi costo-efficacia)
- Equity - Affordability
- Nuova definizione di malattia rara  
(£30 000/QALY)

- Ca paratiroide
- Ca surrene
- Colite collagena
- Basedow in gravidanza
- Addison
- Acromegalia
  
- Drepanocitosi/PV
- Leucemia promielocitica

Cinacalcet

Mitotane

Budesonide

Propiltiouracile

Fludrocortisone

Octreotide

Pegvisomant

Idrossiurea

Tretinoina