



RILEVAZIONE DEI PROGETTI IN SVILUPPO DI MOLECOLE DESIGNATE ORFANE



Largo del Nazareno 3/8 - Roma - 00187
Tel. +39 06675801 – Fax +39 066786494
www.farmindustria.it

Dicembre 2010

INDICE

	pag.
Introduzione del Presidente Sergio Dompé	III
Introduzione del Professor Bruno Dallapiccola	V
Progetti in sviluppo di molecole che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano a giugno 2010	1
Progetti in sviluppo di molecole in corso di designazione	129
Nota metodologica	131
Allegato – Scheda di rilevazione farmaci designati orfani in sviluppo	133
Indice analitico per nome della molecola	135
Indice analitico per area terapeutica	137

Introduzione del Presidente Sergio Dompé

La Ricerca farmaceutica continua a contribuire al benessere delle persone, anche se la domanda di Salute attende ancora molte risposte, soprattutto per le malattie rare.

In questo settore l'attenzione e la comprensione delle problematiche che i Pazienti e le famiglie affrontano quotidianamente sono fondamentali per offrire strumenti innovativi e trattare un numero crescente di patologie rare.

E proprio in quest'ottica le imprese del farmaco collaborano da anni con Associazioni e Istituzioni su iniziative di sensibilizzazione e comunicazione, quali ad esempio la Giornata delle malattie rare e i corsi di formazione per Medici di medicina generale e Pediatri di libera scelta.

L'idea della brochure nasce dalla volontà di realizzare uno strumento di facile consultazione soprattutto per gli addetti ai lavori, che raccoglie quanto c'è di nuovo nel trattamento delle malattie rare e i traguardi finora raggiunti.

Le schede contenute sono il risultato di un'indagine svolta da Farmindustria – tra aprile e giugno 2010 – sulle imprese con progetti in sviluppo in Italia su molecole che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano dall'EMA o dalla FDA.

Lo studio mostra 30 aziende con 67 progetti in sviluppo, di cui 63 relativi a molecole già designate come farmaco orfano e i restanti 4 in corso di designazione. Una realtà che in quasi il 60% dei casi è in fase avanzata di sperimentazione. Inoltre, il 51% dei progetti ha ottenuto la designazione sia dall'EMA sia dalla FDA, il 44% dall'EMA e il restante 5% dalla FDA.

Diverse le applicazioni terapeutiche: dalla cura di patologie oncologiche (48%), alle malattie nell'area del sangue e degli organi emopoietici (14%), a quelle metaboliche e dell'apparato digerente (10%).

Secondo i dati dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dell'Aifa, le sperimentazioni cliniche in Italia con almeno un farmaco orfano sono più che triplicate negli ultimi 5 anni, passando da 17 nel 2004 a 62 nel 2009. Confermando un trend positivo che vede il nostro Paese ai vertici internazionali per indice di specializzazione rispetto al numero di pubblicazioni dedicate alle malattie rare.

Risultati resi possibili grazie alla profonda rivoluzione nel modo di fare Ricerca.

Si moltiplicano e diventano più articolate le conoscenze richieste per sviluppare una nuova terapia. Costi elevati, progetti complessi, cure mirate e specifiche per le esigenze dei singoli richiedono una specializzazione crescente del lavoro innovativo.

IV

Il network diventa quindi il nuovo fattore di successo, affiancando il ruolo attivo dei centri di eccellenza pubblici e privati e le competenze delle imprese che operano in Italia e nel mondo.

Imprese che hanno visto crescere, in quest'area, il loro coinvolgimento nella Ricerca e nel Sociale per offrire nuove speranze di cura e migliorare la qualità di vita degli oltre 2 milioni di malati rari in Italia.

Introduzione del Professor Bruno Dallapiccola

A dieci anni di distanza dall'implementazione del Regolamento Europeo dei Farmaci Orfani, circa 600 molecole hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano e circa il 10% sono state autorizzate alla commercializzazione in Europa. Alcuni studi predicono che nei prossimi dieci anni saranno immessi sul mercato altri farmaci, al ritmo di circa dieci nuove molecole ogni anno e i loro costi aumenteranno - anche se non proporzionalmente - con la rarità dell'indicazione.

Il processo di designazione dei farmaci orfani è certamente più trasparente e prevedibile, rispetto a quello che porta allo sviluppo dei farmaci tradizionali. Anche se il trattamento di una malattia rara può essere costoso, considerato a livello del singolo paziente, la bassa frequenza di queste malattie e l'attuale limitata disponibilità di molecole ne compensano i costi per la società, rispetto alle sfide che i pazienti "rari" pongono alla sanità pubblica.

V

Da tempo gli aspetti amministrativi dei farmaci orfani sono oggetto di un'attenta, anche se non sempre obiettiva, valutazione. Così ad esempio è stato calcolato che il costo medio di un anno di terapia aumenta con la radice quadrata della rarità della malattia, cioè la spesa è dieci volte più elevata se la malattia è 100 volte più rara o 100 volte più elevata se la malattia è 10.000 volte più rara. Tuttavia, tanto più è rara la malattia, tanto meno il suo costo incide sulla società.

Queste valutazioni non tengono comunque conto del fatto che la malattia costa in ogni caso alla società, anche quando non sono disponibili farmaci orfani dedicati. È sufficiente pensare ai costi delle complicazioni, delle ospedalizzazioni e ai costi sociali di queste malattie, senza ricordare che i farmaci orfani - analogamente a quelli utilizzati nel trattamento delle malattie comuni - non costituiscono una panacea per tutti i pazienti. Inoltre, si deve considerare che, al momento, i costi più rilevanti per la società riguardano le terapie enzimatiche destinate a rimpiazzare le proteine deficitarie in alcune malattie metabo-

liche molto rare e a un farmaco che inibisce la trasduzione del segnale, che si usa nel trattamento di alcuni tumori rari. La spesa complessiva di tutti gli altri farmaci orfani oggi commercializzati non raggiunge l'1% dei costi della sanità.

Per questo, è necessario riconsiderare il problema della spesa dei farmaci orfani mediante studi mirati di economia sanitaria, per approfondire il rapporto tra i costi effettivi e il beneficio sociale dei farmaci orfani, non limitandosi a considerare solo i costi che ricadono sulla società.

L'indagine condotta da Farindustria serve a sfatare un altro luogo comune, quello dello scarso impegno o del disinteresse delle aziende nei confronti delle malattie rare. Questo studio documenta, di fatto, un'intensa attività scientifica attorno a questo problema, che si è tradotta in numerose designazioni da parte dell'European Medicines Agency e della Food and Drug Administration e che ha visto il nostro Paese coinvolto in molte sperimentazioni cliniche. L'impegno dell'industria, dei ricercatori e dei clinici è autorevolmente affiancato ogni giorno da una serie di medici, operatori, familiari e volontari ai quali è affidata la presa in carico dei pazienti "rari", a dimostrazione del valore aggiunto prodotto dalle sinergie che coniugano la professionalità e la solidarietà.

VI

PROGETTI IN SVILUPPO DI MOLECOLE CHE HANNO OTTENUTO LA DESIGNAZIONE DI FARMACO ORFANO A GIUGNO 2010

(elenco in ordine alfabetico per Azienda)



Nome dell'Azienda: **Abbott Products S.p.A.**

Nome della molecola: **Levodopa/Carbidopa**

Area terapeutica: Sistema nervoso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del morbo di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

Patologia

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia cronica, degenerativa e lentamente evolutiva del sistema nervoso centrale, caratterizzata principalmente da una degenerazione di neuroni dopaminergici a livello della sostanza nigra cerebrale. Quando si ha una deplezione di circa l'80% dei neuroni dopaminergici si manifestano i sintomi della malattia caratterizzati tipicamente da tremore a riposo, rigidità muscolare e bradicinesia. Oltre a questi sintomi motori, la MP è caratterizzata anche dalla presenza di sintomi non motori, quali stipsi, urgenza e frequenza urinaria, sintomi cognitivi, disturbi del sonno, depressione, ecc.

In circa il 50% dei pazienti con MP trattati con levodopa da più di 5 anni si presentano complicanze motorie (fluttuazioni e discinesie), dovute principalmente alla progressiva perdita dei neuroni dopaminergici e alla prolungata stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici. Questa condizione è tipica dello stadio avanzato della MP.

Tipi di trattamenti disponibili

I trattamenti disponibili per la MP in fase avanzata sono l'infusione intestinale continua di levodopa/carbidopa, l'infusione sottocutanea di apomorfina e la stimolazione cerebrale profonda (DBS).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La MP colpisce circa lo 0,3% della popolazione generale ed ha un'incidenza annuale di 13 casi per 100.000 individui, con una leggera prevalenza nel sesso maschile. Inoltre colpisce circa l'1% dei soggetti sopra i 60 anni, con un'età media di insorgenza di 60-65 anni. Si stima che 2,4 su 10.000 persone siano colpite dallo stadio avanzato della malattia.

Meccanismo d'azione del farmaco

Nella MP in fase avanzata, la fluttuazione delle concentrazioni plasmatiche della levodopa si correla con la variabilità della risposta motoria. La somministrazione orale di levodopa è gravata da un problema intrinseco dovuto ai tempi necessari per lo svuotamento gastrico e alla velocità dell'assorbimento intestinale, che inevitabilmente condizionano la variabilità delle concentrazioni plasmatiche.

Levodopa/carbidopa garantisce, invece, una stimolazione dopaminergica continua attraverso la somministrazione continua di levodopa e carbidopa direttamente nell'intestino del paziente, riducendo marcatamente i problemi di assorbimento legati all'irregolarità dello svuotamento gastrico e quindi le fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche e, di conseguenza, la variabilità della risposta motoria. Inoltre, uno dei principali vantaggi della terapia infusionale con levodopa/carbidopa consiste nella possibilità di adattare il dosaggio su base individuale.

Pertanto, l'obiettivo per l'uso di levodopa/carbidopa è quello di garantire concentrazioni plasmatiche costanti di levodopa nell'ambito della finestra terapeutica individuale, per ottenere una riduzione delle fluttuazioni motorie e un aumento delle fasi ON nei pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 10 maggio 2001

Numero designazione EMA: EU/3/01/35

Data designazione FDA: 18 gennaio 2000

Numero designazione FDA: 99-1294

Nome dell'Azienda: **Abiogen Pharma S.p.A.**

Nome della molecola: **Abio 05/01** (linea cellulare di linfociti T citotossici umani MHC indipendenti)

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Carcinoma ovarico

Patologia

Il carcinoma ovarico è una forma tumorale a carico dell'ovaio. La maggior parte dei casi di carcinoma ovarico si presenta in donne di età superiore ai 50 anni. A causa dell'assenza di sintomi nelle prime fasi della malattia, nella maggioranza delle pazienti la diagnosi avviene quando il tumore si è già diffuso ad altre parti dell'organismo.

Il carcinoma ovarico è una patologia ad alto rischio di mortalità con bassa percentuale di sopravvivenza a lungo termine.

Tipi di trattamenti disponibili

Al momento della designazione, vari farmaci sono stati autorizzati nell'Unione Europea per la terapia del carcinoma ovarico. La scelta del trattamento dipende soprattutto dallo stadio della patologia. I trattamenti prevedono la chirurgia e la chemioterapia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Al momento della designazione, il carcinoma ovarico colpisce approssimativamente 3 persone su 10.000 nell'Unione Europea, che equivale ad un totale di circa 151.000 persone. Questa stima è basata su informazioni provenienti dallo sponsor e da conoscenze del COMP (Committee for Orphan Medicinal Products).

Meccanismo d'azione del farmaco

Abio 05/01 (linea cellulare di linfociti T citotossici umani MHC indipendenti) è un farmaco di terapia avanzata appartenente al gruppo delle cosiddette "terapie con cellule somatiche". Si tratta di farmaci che contengono cellule o tessuti che sono stati manipolati per essere utilizzati come cura, diagnosi o prevenzione di patologie. Abio 05/01 è costituita da cellule citotossiche T espansive in laboratorio. Le cellule citotossiche T appartengono al sistema immunitario (cioè il sistema delle difese del nostro organismo) e agiscono attaccando le cellule infette dell'organismo. In Abio 05/01 queste cellule sono state modificate per attaccare e distruggere le cellule tumorali. Hanno inoltre la capacità di discriminare tra cellule sane e cellule malate. Si considera che questo farmaco riesca a distruggere le cellule bersaglio attraverso diversi meccanismi di azione, tra cui il rilascio di sostanze citotossiche che avviano i processi di auto-distruzione cellulare e sensibilizzano il sistema immunitario ad intervenire attaccando le cellule tumorali.

Fase di sviluppo: I

Data designazione EMA: 30 novembre 2009

Numero designazione EMA: EMA/COMP/652787/2009



Nome dell'Azienda: **Allergan Pharmaceutical Ireland**

Nome della molecola: **Ciclosporina**

Area terapeutica: Vari – Oftalmologici

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della cheratocongiuntivite atopica

Patologia

La cheratocongiuntivite atopica è un'infezione a lungo termine dell'occhio che può verificarsi in pazienti con dermatite atopica. Essa porta a lacrimazione e la pelle attorno alle palpebre diventa rossa e squamosa. La congiuntiva può diventare gonfia ed arrossata e talvolta può esserci emissione di liquido o di pus. L'infezione può anche colpire la cornea. I pazienti affetti da cheratocongiuntivite atopica presentano prurito agli occhi, occhi doloranti, visione offuscata e sono ipersensibili alla luce.

La cheratocongiuntivite atopica è una patologia debilitante a lungo termine che può portare ad infezioni oculari ed alla cecità.

Tipi di trattamenti disponibili

I farmaci anti-infiammatori così come i corticosteroidi ed i farmaci anti-allergici quali gli antistaminici vengono utilizzati nella pratica clinica per il trattamento della cheratocongiuntivite atopica ma non vi sono ad oggi farmaci autorizzati per il trattamento sintomatico della suddetta patologia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La cheratocongiuntivite atopica colpisce all'incirca 1,5 su 10.000 soggetti in Europa¹, che equivale ad un totale di circa 76.000 soggetti.

¹ Ai fini della designazione del farmaco come orfano, il numero di pazienti affetti da tale condizione è stato stimato e valutato sulla base dei dati relativi all'Unione Europea, alla Norvegia, all'Islanda ed al Liechtenstein. Ciò rappresenta una popolazione di 504.800.000 (Eurostat 2009).

Meccanismo d'azione del farmaco

La ciclosporina è un immunosoppressore utilizzato in medicina sin dall'inizio degli anni '80 e nella formulazione in collirio agisce riducendo l'infiammazione dell'occhio attraverso la riduzione della produzione di linfociti.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 24 luglio 2009

Numero designazione EMA: EU/3/09/651

AMGEN® Dompé

Nome dell'Azienda: **Amgen Dompé**

Nome della molecola: **Romiplostim**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti. Come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

Patologia

La porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) o trombocitopenia immune primaria (ITP) cronica è una malattia orfana caratterizzata da trombocitopenia persistente. È definita da una conta piastrinica $<100 \times 10^9/L$, ha un decorso prolungato e conseguenze potenzialmente fatali e si accompagna ad un aumento della mortalità e ad una significativa riduzione della qualità della vita.

La patogenesi della patologia coinvolge sia una aumentata distruzione delle piastrine causata da autoanticorpi diretti contro le piastrine sia una ridotta produzione delle piastrine stesse. La milza risulta essere il principale sito di distruzione delle piastrine ricoperte da autoanticorpi nel caso dell'ITP. Molti pazienti inoltre dimostrano un deficit relativo di trombopoietina endogena (TPO). In risposta ad una bassa conta piastrinica ci si aspetterebbe che i livelli di TPO fossero aumentati, stimolando così la produzione delle piastrine. Misurando i livelli di TPO di pazienti con ITP si evidenzia invece che la trombopoietina endogena libera in circolo è solo leggermente aumentata rispetto al prevedibile. Tale relativo deficit di trombopoietina potrebbe contribuire alla insufficiente produzione di piastrine in risposta alla trombocitopenia.

Tipi di trattamenti disponibili

Principale obiettivo del trattamento dell'ITP è ottenere un aumento della conta piastrinica fino al raggiungimento di livelli di sicurezza, in modo da prevenire

sanguinamenti clinicamente importanti. Attualmente romiplostim è l'unica molecola con questa indicazione autorizzata all'immissione in commercio in Italia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

A causa della transitorietà della sintomatologia dell'ITP, delle molteplici cause di trombocitopenia e dei criteri diagnostici non ancora uniformemente diffusi, è difficile ottenere stime epidemiologiche precise. Alcuni studi condotti in altri Paesi indicano un'incidenza dell'ITP pari a 2,1 per 100.000 abitanti (Stevens 2006, Bussel 1990); la prevalenza si aggira tra i 10-20 casi per 100.000.

Meccanismo d'azione del farmaco

Romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (*peptibody*) in grado di legarsi al recettore per la trombopoietina attivando la via trascrizionale intracellulare che porta all'aumento della produzione di piastrine. Romiplostim non ha sequenze aminoacidiche omologhe con la TPO endogena: in questo modo è minimizzato il rischio di sviluppare reazioni anticorpali crociate.

Fase di sviluppo: III

Numero designazione EMA: EU/3/05/283



Nome dell'Azienda: **Astellas Pharma S.p.A.**

Nome della molecola: **Alefacept**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Uso nella profilassi del rigetto d'organo in pazienti riceventi trapianto allogenico di rene

Patologia

Nell'ambito dell'ottimizzazione della terapia immunosoppressiva in pazienti riceventi trapianto d'organo, una importante area di ricerca è rappresentata dalle molecole che hanno come obiettivo la co-stimolazione dei linfociti T. Nonostante i progressi nella comprensione della risposta al trapianto da parte del soggetto ricevente e lo sviluppo di farmaci immunosoppressivi che hanno migliorato i risultati a breve termine, la reattività immunitaria del ricevente nei confronti del trapianto resta ancora il limite maggiore al successo del trapianto.

Alefacept è una proteina di fusione umana approvata in diversi Paesi quali USA, Canada, Israele e Argentina, per il trattamento dei pazienti adulti con psoriasi a placche cronica da moderata a severa, candidati per terapia sistemica o per fototerapia.

I risultati su modelli in vitro e in vivo, così come i dati su pazienti con psoriasi, suggeriscono la possibilità di utilizzare alefacept quale trattamento immunosoppressivo concomitante nel trapianto di rene.

Tipi di trattamenti disponibili

Esistono numerose terapie antirigetto; tuttavia, nessuna si basa sullo stesso meccanismo di alefacept.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Considerando come popolazione target i pazienti trapiantati sopravvissuti,

compresi i pazienti riceventi trapianto di midollo osseo, la popolazione totale è inferiore alla soglia dei 200.000 pazienti.

Meccanismo d'azione del farmaco

Le patologie infiammatorie, come il rigetto allogenico, sono mediate dai leucociti attivati, in particolar modo dai linfociti T, che penetrano nel tessuto infiammato e continuano o amplificano la reazione immunitaria. In esperimenti condotti su animali, gli anticorpi monoclonali e le proteine di fusione specifiche per i *marker* di superficie dei linfociti T, come CD2, CD4, CD28 e CD40, hanno dimostrato di ritardare il rigetto degli organi.

Alefacept si lega a CD2 sulla superficie dei linfociti T e dei *natural killer* (NK). Attraverso il blocco delle interazioni LFA-3/CD2, alefacept è in grado di inibire l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T. Oltre al legame con CD2, alefacept può contemporaneamente occupare il recettore per le immunoglobuline Fc-gamma-RIII su macrofagi e cellule NK, portando all'apoptosi i linfociti T.

I risultati in modelli in vitro e in vivo, così come i dati ricavati da soggetti con psoriasi, suggeriscono la potenzialità di alefacept di agire quale terapia immunosoppressiva concomitante nel trapianto renale. Dal punto di vista clinico, nei riceventi trapianto sia renale che epatico il blocco della co-stimolazione e del segnale di adesione, esaminato per la prevenzione e il trattamento del rigetto, ha dato risultati positivi.

Fase di sviluppo: II

Data designazione FDA: 19 dicembre 2007

Numero designazione FDA: 07-2493



Nome dell'Azienda: **AstraZeneca S.p.A.**

Nome della molecola: **Vandetanib**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Carcinoma midollare della tiroide localmente avanzato o metastatico

Patologia

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) rappresenta circa il 5-10% di tutti i carcinomi tiroidei e si manifesta sotto forma sporadica (80%) o ereditaria (20%). La forma ereditaria del CMT si trasmette con carattere autosomico dominante a causa di una mutazione germinale del proto-oncogene RET codificante per un recettore tirosino chinasi e può manifestarsi clinicamente anche nell'ambito di una sindrome endocrina multipla coinvolgente altre ghiandole (MEN II). La MEN II A è una sindrome in cui si associano il CMT, il feocromocitoma (10-60%) e l'iperparatiroidismo (10-25%).

La MEN II B è una sindrome caratterizzata dall'associazione di CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosi, *habitus* marfanoide ed anomalie scheletriche: è una forma molto aggressiva, che si manifesta precocemente (generalmente prima dei 10 anni di età) ed è associato frequentemente a metastasi linfonodali e a distanza.

Tipi di trattamenti disponibili

Il carcinoma midollare della tiroide è una patologia grave. La malattia è curabile con tiroidectomia solamente nelle forme localizzate alla ghiandola tiroidea. Non sono attualmente disponibili delle terapie efficaci per i pazienti con malattia non reseccabile chirurgicamente o con recidiva o con malattia localmente avanzata o metastatica.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Le stime per l'Italia indicano un totale di 675 nuovi casi diagnosticati ogni anno tra i maschi e 2.579 tra le femmine, di cui il carcinoma midollare della tiroide rappresenta <5% di tutte le forme di tumore tiroideo.

Meccanismo d'azione del farmaco

Vandetanib è un inibitore selettivo delle tirosin chinasi di RET (*REarranged during Transfection*), di VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) e di EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). RET è un recettore con attività tirosin-chinasi espresso primariamente in cellule originate dalla cresta neurale. La RET chinasi è codificata dal proto-oncogene RET, localizzato nel cromosoma 10q11.2. La RET chinasi attiva una cascata di reazioni intracellulari che stimolano la proliferazione e la diffusione delle cellule tumorali.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 8 agosto 2006

Numero designazione EMA: EU/3/05/344



Nome dell'Azienda: **Bayer S.p.A.**

Nome della molecola: **Octocog alfa**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Emofilia A

Patologia

L'emofilia è una malattia congenita ed ereditaria, che consiste nella mancanza o nella carenza di una proteina del sangue (fattore di coagulazione VIII, IX), fondamentale nel processo di coagulazione.

Si conoscono due tipi di emofilia: l'emofilia A e l'emofilia B. L'emofilia A, spesso definita anche emofilia classica, è la forma più comune di emofilia ed è dovuta ad una carenza del fattore VIII della coagulazione.

Le emorragie gravi e acute possono mettere a rischio la vita dell'emofilico provocando uno shock acuto ipovolemico (diminuzione del volume del sangue); gravi anche le conseguenze di emorragie interne, specie intracraniche, che possono insorgere spontaneamente o dopo minimi traumi e che a volte sono fatali: a tutt'oggi la causa di morte più frequente tra gli emofilici è l'emorragia cerebrale.

Tipi di trattamenti disponibili

L'unica possibilità di cura per i soggetti affetti da emofilia A è la somministrazione diretta del fattore VIII nel sangue. La terapia con il fattore VIII è in grado sia di prevenire le emorragie sia di ridurne gli effetti garantendo agli emofilici più lunghi periodi di tempo senza episodi emorragici e dolorosi, oltre che risparmiando loro i rischi di eventuali disabilità o complicanze. In Europa gli emofilici possono scegliere due diversi trattamenti: emoderivati e concentrati di fattore VIII ricombinante. Dagli ultimi dati emerge che i cinque maggiori Paesi europei, con le sole eccezioni di Francia e Italia, utilizzano una più alta percentuale di emoderivati.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'emofilia colpisce ogni anno nel mondo circa 15-20 individui ogni 100.000 bambini nati. In Europa sono circa 37.000 le persone affette da emofilia di tipo A anche se gli esperti ritengono che questa cifra sia sottostimata: molte persone affette da questa malattia potrebbero ignorare di averla.

In Italia gli emofilici sono circa 5.000 ai quali vanno aggiunte alcune patologie della coagulazione affini, che portano a un totale di 6.000 persone; l'incidenza è di 1 su 10.000 (emofilia A); 1 su 50.000 (emofilia B). Ad occuparsi di loro i centri specializzati per la cura dell'emofilia: 47 in tutto il territorio nazionale.

Meccanismo d'azione del farmaco

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione ricombinante) viene prodotto con tecniche di ingegneria genetica da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

Fase di sviluppo: **II**

Data designazione EMA: 24 luglio 2009

Numero designazione EMA: EU/3/09/655



Nome dell'Azienda: **Bayer S.p.A.**

Nome della molecola: **Riociguat**

Area terapeutica: Apparato cardiovascolare

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, compreso il trattamento di ipertensione polmonare cronica tromboembolica

Patologia

L'ipertensione polmonare arteriosa (PAH), un aumento della pressione nel circolo polmonare, è una patologia con un alto grado di mortalità. Il sangue proveniente da tutti gli altri organi raggiunge la parte destra del cuore e da qui viene pompato attraverso il circolo polmonare per permettere gli scambi gassosi a livello degli alveoli. Le malattie respiratorie possono causare un aumento della pressione polmonare, ma le forme più severe di ipertensione polmonare sono provocate da malattie che colpiscono direttamente il sistema vascolare polmonare (embolie polmonari ripetute, ipertensione polmonare primitiva e le forme "associate" a malattie come la sclerodermia, le cardiopatie congenite, infezioni da HIV, malattie del fegato).

Tipi di trattamenti disponibili

Sino a qualche anno fa l'unica terapia era costituita dai calcioantagonisti (con efficacia limitata al 20-25% dei pazienti) e dal trapianto polmonare o cuore-polmone, sino all'introduzione nella pratica clinica di farmaci innovativi quali: l'epoprostenolo, il treprostinil, l'iloprost, il bosentan, l'ambrisentan, il sitaxentan ed il sildenafil.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Secondo Heit l'incidenza dei tromboembolismi venosi (VTE), che comprendono trombosi venosa profonda (TVP) e EP, è pari a 117 casi annui per 100.000 abitanti.

Meccanismo d'azione del farmaco

Riociguat è uno stimolatore diretto della guanilato-ciclastasi solubile (sGC), un importante regolatore nel sistema cardiovascolare, presente nelle cellule vascolari e nelle piastrine, utilizzato per il trattamento delle malattie cardiovascolari, specialmente dell'ipertensione polmonare (PH). L'attivatore endogeno della sGC è l'ossido nitrico derivante dalle cellule endoteliali (NO), che agisce attivando la sGC e determinando un aumento dei livelli di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) intracellulare che induce vasodilatazione, inibizione della proliferazione e della migrazione cellulare nonché inibizione dell'adesione e dell'aggregazione piastrinica. Alterazioni della via del NO/sGC/cGMP provocano un danno vascolare acuto e cronico, che include disfunzione endoteliale, vasocostrizione e rimodellamento vascolare nel circolo polmonare. L'inalazione di basse concentrazioni di NO produce vasodilatazione polmonare selettiva in regioni del polmone ben ventilate, stimolando la sGC e aumentando i livelli di cGMP nelle cellule del muscolo liscio polmonare, tuttavia il suo effetto termina poco dopo la sospensione dell'inalazione di NO. La stimolazione farmacologica diretta della sGC, da sola o in combinazione con NO, rappresenta un nuovo approccio nel trattamento della PAH. Riociguat è uno stimolatore diretto della sGC in vitro ed in vivo indipendentemente dalla presenza di NO, ma, in presenza di NO ne potenzia gli effetti.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 20 dicembre 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/518



Bayer

Nome dell'Azienda: **Bayer S.p.A.**

Nome della molecola: **Sorafenib tosilato**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dell'epatocarcinoma (HCC)

Patologia

I pazienti con HCC sono soggetti con malattia che pone a rischio di vita dal momento che la maggior parte va incontro a morte in un periodo di tempo considerevolmente breve. Poiché la maggior parte dei pazienti con HCC si presenta con malattia in stadio avanzato (troppo tardi per potere fare ricorso a trattamenti efficaci quali trattamento chirurgico/ablattivo/trapianto), il tasso globale di sopravvivenza a 5 anni è molto basso (<5%). Al momento della diagnosi, circa il 40% dei pazienti è asintomatico in quanto la maggior parte dei sintomi associati a HCC si manifesta quando la malattia è in stadio avanzato. La prognosi dopo la comparsa dei sintomi è sfavorevole e pochi soggetti sopravvivono oltre i 6 mesi. La prevenzione e la diagnosi precoce, critiche ai fini di un miglioramento della prognosi di HCC, sono stati fino ad ora di difficile attuazione.

Tipi di trattamenti disponibili

Prima di sorafenib non esisteva alcuna possibilità di trattamento farmacologico sistemico efficace.

Il tumore, anche se è confinato, talvolta non è operabile a causa della cirrosi o di altre condizioni che compromettono la funzionalità dell'organo o la salute in generale. In questi casi, per migliorare la qualità della vita e allungarne la durata, si può comunque procedere con uno di questi approcci: termoablazione, iniezione percutanea di etanolo, crio-chirurgia, infusione di chemioterapici nell'arteria epatica, chemoembolizzazione, radioterapia miniaturizzata, trapianto.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Secondo AIRC, l'incidenza europea è di 7 per 100.000 individui l'anno negli uomini e 2 per 100.000 nelle donne, pari a circa il 2% di tutti i tipi di tumore, ed ogni anno in Italia vengono diagnosticati circa 7.000 nuovi casi.

Meccanismo d'azione del farmaco

Sorafenib appartiene alla categoria delle terapie denominate a bersaglio molecolare (*molecularly targeted*).

Questo principio attivo è dotato di un innovativo e duplice meccanismo di azione. Esso, infatti, esercita un'attività antiproliferativa sia direttamente sui bersagli della cellula tumorale sia indirettamente attraverso l'inibizione dei processi angiogenetici.

È in grado di bloccare o interferire sulla sequenza dei processi conseguenti alle anomalie genetiche che si attivano nelle cellule tumorali.

Studi in vitro hanno evidenziato che sorafenib è, in particolare, in grado di agire:

- sui bersagli cellulari inibendo le serin/treonin-chinasi RAF (CRAF, BRAF, V600E BRAF mutante) ed i recettori tirosin-chinasici c-KIT, FLT-3, RET;
- sulla formazione dei processi microangiogenetici tramite l'inibizione delle serin/treonin-chinasi RAF e dei recettori tirosin-chinasici VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β (Wilhelm SM et al. 2004, Carter CA et al. 2001).

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 11 aprile 2006

Numero designazione EMA: EU/3/06/364



Nome dell'Azienda: **Bayer S.p.A.**

Nome della molecola: **Sorafenib tosilato**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento di carcinoma a cellule renali

Patologia

Nell'80% dei casi il tumore del rene non causa sintomi ed è scoperto attraverso un'ecografia addominale fatta per altri motivi. Quando presenti, i sintomi clinici più frequenti sono ematuria, spasmi dolorosi a livello del fianco, presenza di una massa nella cavità addominale a livello della regione del fianco, dolore sordo al fianco, febbre persistente, sudore notturno, stanchezza e perdita di peso, calo dei globuli rossi e quindi dell'emoglobina (in caso di ematuria microscopica). Di solito il tumore è localizzato ad un rene soltanto, mentre sono molto rari i casi di coinvolgimento di ambedue gli organi. Per quanto concerne le caratteristiche istologiche, circa il 90% dei casi è classificabile come carcinoma a cellule renali. Vi è poi una serie di sottotipi che sono identificati attraverso lo studio delle cellule al microscopio.

Tipi di trattamenti disponibili

Vinblastina, CCNU e ifosfamida, interferone alfa, interleuchina-2.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Secondo AIRC, il tumore del rene rappresenta circa il 2 per cento di tutti i tumori e si presenta nel sesso maschile con una frequenza doppia rispetto al sesso femminile. In effetti, l'incidenza annuale è di circa 16 casi su 100.000 uomini e di circa 7 casi su 100.000 donne. Sempre secondo AIRC, in Italia colpisce ogni anno circa 4.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Sorafenib appartiene alla categoria delle terapie denominate a bersaglio molecolare (*molecularly targeted*).

Questo principio attivo è dotato di un innovativo e duplice meccanismo di azione. Esso, infatti, esercita un'attività antiproliferativa sia direttamente sui bersagli della cellula tumorale sia indirettamente attraverso l'inibizione dei processi angiogenetici.

È in grado di bloccare o interferire sulla sequenza dei processi conseguenti alle anomalie genetiche che si attivano nelle cellule tumorali.

Studi in vitro hanno evidenziato che sorafenib è, in particolare, in grado di agire:

- sui bersagli cellulari inibendo le serin/treonin-chinasi RAF (CRAF, BRAF, V600E BRAF mutante) ed i recettori tirosin-chinasici c-KIT, FLT-3, RET;
- sulla formazione dei processi microangiogenetici tramite l'inibizione delle serin/treonin-chinasi RAF e dei recettori tirosin-chinasici VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β (Wilhelm SM et al. 2004, Carter CA et al. 2001).

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 29 luglio 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/207



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Amrubicina**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Carcinoma del polmone a piccole cellule

Patologia

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) o microcitoma è una neoplasia polmonare che origina dalle cellule neuroendocrine dei grossi bronchi, caratterizzato da estrema malignità, elevatissima mortalità e precoce capacità metastatica. I SCLS rappresentano il 20 % di tutti i tumori polmonari. In genere questo tipo di tumore si sviluppa nella parte centrale del polmone e le cellule sono tipicamente di piccole dimensioni se confrontate morfologicamente con le cellule di altre tipologie del tumore al polmone. La sintomatologia si manifesta tardivamente per cui è difficile diagnosticare questo tipo di tumore allo stadio iniziale. Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi viene fatta quando la malattia è ad uno stadio avanzato e non è più possibile intervenire chirurgicamente. Il SCLC è la forma più aggressiva di tumore polmonare, con una sopravvivenza a 5 anni di 1-5% e una sopravvivenza generale media di circa 6-10 mesi.

Tipi di trattamenti disponibili

In caso di tumore a piccole cellule l'approccio standard prevede la sottoposizione del paziente a cicli di chemio e radioterapia. Raramente si ricorre all'operazione chirurgica.

Il farmaco cardine per la chemioterapia è il platino ed i suoi derivati (cisplatino e carboplatino) generalmente combinati con altri agenti antiblastici. Accanto al cisplatino, i farmaci attivi sono la mitomicina-C, gli alcaloidi della vinca, l'etoposide e l'ifosfamide.

Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi antiblastici e precisamente: la gemcitabina, la vinorelbina, i taxani (paclitaxel e docetaxel) e gli inibitori della topoisomerasi (irinotecan e topotecan).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Il tumore del polmone a piccole cellule ha un'incidenza di 1,5 casi per 10.000 abitanti nell'Unione Europea, pari a meno di 75.000 persone.

L'incidenza della neoplasia aumenta all'aumentare dell'età. Alla diagnosi l'età media dei pazienti è 60 anni; oltre un terzo di nuovi casi è diagnosticato in soggetti di età superiore ai 70 anni.

Meccanismo d'azione del farmaco

L'amrubicina è un analogo sintetico dell'antraciclina che viene utilizzata come chemioterapico. All'interno delle cellule tumorali viene metabolizzata in una sostanza chiamata amrubicinolo. Entrambi i principi agiscono sul materiale genetico e bloccano la moltiplicazione delle cellule tumorali inibendo la topoisomerasi II e intercalandosi al DNA cellulare.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 2 aprile 2008

Numero designazione EMA: EU/3/08/538

Data designazione FDA: 10 marzo 2008



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Azacitidina**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Leucemia mieloide acuta

Patologia

La leucemia mieloide acuta (LMA) è un tumore delle cellule mieloidi del sangue che, spesso, rappresenta l'evoluzione delle sindromi mielodisplastiche. Nella LMA avviene una proliferazione di cellule anomale che, accumulandosi nel midollo osseo, interferisce con la produzione delle normali cellule del sangue (displasia multilineare). La LMA viene tradizionalmente trattata con chemioterapia ad alta intensità che, nei pazienti anziani, i più colpiti da questa patologia, è mal tollerata. La maggior parte di questi pazienti, quindi, non riceve cure efficaci, per cui l'aspettativa di vita risulta molto breve, spesso misurata in settimane o mesi.

Tipi di trattamenti disponibili

L'approccio terapeutico più appropriato viene scelto tenendo conto delle caratteristiche del paziente (età, stato di salute) e della malattia. Nei pazienti molto anziani, o che non potrebbero tollerare altre terapie, viene utilizzata una terapia di supporto: trasfusioni e fattori di crescita. Terapie più aggressive, come la chemioterapia a dosi standard e la chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali autologhe (dal paziente stesso) o allogeniche (da un donatore), vengono scelte se è possibile ipotizzare una guarigione del paziente.

Questo percorso comprende diverse tappe: si parte da una chemioterapia di induzione, al fine di raggiungere una condizione in cui non vi siano segni di malattia, anche senza la certezza che tutte le cellule tumorali siano state eliminate. Generalmente sono necessari uno o talora più cicli di chemioterapia, a cui fanno seguito altri cicli, chiamati di consolidamento, che eliminano le possibili cellule

tumorali residue, aumentando la probabilità di guarigione. In alcuni casi, sebbene rischiosa, per elevata tossicità e mortalità, si prosegue con una chemioterapia ad alte dosi e un trapianto di cellule staminali (autologo o allogenico).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La LMA è relativamente rara (3 nuovi casi su 100.000 persone all'anno) ma la sua frequenza aumenta con l'aumentare dell'età: l'età media di insorgenza è infatti intorno ai sessant'anni.

Meccanismo d'azione del farmaco

Si ritiene che l'azacitidina eserciti i suoi effetti antineoplastici tramite i seguenti meccanismi: la citotossicità nei confronti delle cellule emopoietiche anomale del midollo osseo e l'ipometilazione del DNA. Gli effetti citotossici riguardano l'inibizione del DNA, dell'RNA e della sintesi proteica, l'incorporazione nell'RNA e nel DNA e l'attivazione delle vie di danneggiamento del DNA. Le cellule non proliferanti sono relativamente insensibili all'azacitidina. L'incorporazione dell'azacitidina nel DNA porta all'inattivazione della DNA metiltransferasi e quindi all'ipometilazione.

L'ipometilazione del DNA di geni colpiti da una metilazione aberrante, causa la riespressione di geni silenti e il ripristino di funzioni cancro-inibenti delle cellule tumorali.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 29 novembre 2007

Numero designazione EMA: EU 3/07/509

Data designazione FDA: 18 giugno 2008



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Lenalidomide**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Leucemia linfatica cronica (LLC)

Patologia

La LLC è un tipo di tumore caratterizzato da una sovrapproduzione di linfociti (un tipo di globuli bianchi) da parte del midollo osseo. La LLC è una malattia del sangue che di solito progredisce lentamente. È il tipo di leucemia più comune negli adulti, il più spesso insorge nell'età media o avanzata. Normalmente le cellule staminali del midollo si differenziano in tre tipi di cellule ematiche, ognuna delle quali adempie ad una funzione ben precisa: 1) i globuli rossi, che trasportano l'ossigeno a tutti i tessuti dell'organismo; 2) i globuli bianchi, che combattono le infezioni; 3) le piastrine, che servono alla coagulazione del sangue. Nella leucemia linfatica cronica si osserva l'aumento di un tipo di globuli bianchi detti linfociti. Vi sono due tipi di linfociti: i linfociti B e i linfociti T. La leucemia linfatica cronica, nella stragrande maggioranza dei casi, origina da una trasformazione neoplastica dei linfociti B. Nella leucemia linfatica cronica, i linfociti sono meno efficaci nella lotta contro le infezioni. Inoltre, a causa del numero eccessivo di linfociti presenti nel midollo osseo, rimane meno spazio per la produzione di globuli bianchi normali, di globuli rossi e di piastrine. Per questa ragione i pazienti possono essere soggetti ad infezioni, anemia e, talvolta, emorragia.

Tipi di trattamenti disponibili

I tipi di trattamenti disponibili sono vari e dipendono dal tipo di leucemia, dallo stadio della malattia, dall'età e dalle condizioni generali di salute del soggetto. In alcuni casi, i soggetti affetti da LLC a cellule B in forma asintomatica, non ricevono nessun tipo di trattamento fino a che la malattia non progredisce.

Attualmente il trattamento più utilizzato è la chemioterapia (farmaci citotossici). L'uso della lenalidomide, che ha un differente meccanismo d'azione rispetto agli altri farmaci, potrebbe essere vantaggioso per il trattamento della LLC.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La LLC ha un'incidenza di circa 3,5 per 10.000 nell'Unione Europea, pari a circa 174.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il meccanismo d'azione della lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. Nello specifico, la lenalidomide inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche, potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule *natural killer* (NK) e aumenta il numero di cellule NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad esempio TNF- α e IL-6) da parte dei monociti.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 19 novembre 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/494

Data designazione FDA: 17 gennaio 2007



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Lenalidomide**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Linfoma mantellare

Patologia

I linfomi non Hodgkin rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie ematologiche maligne di derivazione linfocitaria: i linfomi mantellari sono un sottotipo aggressivo di questi linfomi e rappresentano circa il 6% di tutti i linfomi non Hodgkin. Derivano dall'espansione neoplastica di una piccola popolazione di cellule B del mantello dei follicoli linfatici e dal punto di vista citomorfologico sono caratterizzati da cellule linfoidi di piccole o medie dimensioni con nuclei irregolari e frastagliati. L'eziologia e la patogenesi dei linfomi mantellari non sono a tutt'oggi completamente chiare: fra i fattori di rischio si ipotizza possa esservi l'esposizione a tossine ambientali (esempio esposizione prolungata agli erbicidi).

I pazienti affetti da questa patologia presentano linfadenopatie, splenomegalia e, nella maggior parte dei casi, localizzazioni extranodali a livello del midollo osseo, del fegato e, frequentemente, del tratto gastrointestinale. In caso di recidiva è inoltre abbastanza comune un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. L'età mediana è 62 anni con prevalenza del sesso maschile. Nonostante la presentazione sia quella tipica dei linfomi indolenti si tratta invece di un linfoma a maggiore aggressività e difficilmente eradicabile con la immuno-chemioterapia standard. La sopravvivenza è inferiore a quella dei linfomi indolenti.

Tipi di trattamenti disponibili

I linfomi mantellari sono quelli che hanno le peggiori caratteristiche fra i linfomi non Hodgkin sia di tipo indolente che aggressivo, a causa dell'inefficacia della chemioterapia convenzionale e della loro particolare aggressività.

A tutt'oggi non è stata definita una terapia standard dei linfomi mantellari. Alcuni regimi chemioterapici hanno dimostrato una certa attività nei pazienti di nuova diagnosi ma, finora, nessuno di essi si è dimostrato risolutivo nei pazienti in una fase avanzata della malattia. L'aggiunta di rituximab alla chemioterapia sembra aumentare le percentuali di risposta ma non è tuttavia ancora dimostrato che rituximab consenta un prolungamento del tempo libero da progressione o della sopravvivenza globale.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

I linfomi mantellari rappresentano circa il 6% dei linfomi non Hodgkin con un'incidenza pari a circa 0,2-0,7 nuovi casi per 100.000 abitanti. Le stime AIRT per l'Italia relative ai linfomi non Hodgkin confermano questo dato di incidenza. I linfomi mantellari sono più frequenti negli uomini che nelle donne, con un rapporto di circa 4:1 e sono tipici degli anziani.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il meccanismo d'azione della lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. Nello specifico, la lenalidomide inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche, potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule *natural killer* (NK) e aumenta il numero di cellule NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad esempio TNF- α e IL-6) da parte dei monociti.

Fase di sviluppo: III

Data designazione FDA: 27 aprile 2009



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Lenalidomide**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Sindromi mielodisplastiche

Patologia

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo di neoplasie ematologiche maligne che colpisce circa 300.000 persone a livello mondiale. Nelle SMD le cellule ematiche restano immature, ovvero nella fase di "blasti", all'interno del midollo osseo e non si sviluppano mai in cellule mature in grado di espletare le necessarie funzioni cui sono preposte. Nel tempo, il midollo osseo può riempirsi di blasti, con soppressione del normale sviluppo cellulare. I pazienti affetti da SMD spesso dipendono dalle trasfusioni di sangue per il controllo dei sintomi dell'anemia, come l'affaticamento, e possono sviluppare un sovraccarico di ferro e/o tossicità dovuti alle frequenti trasfusioni, che ne mettono a rischio la vita. Questi dati evidenziano l'imprescindibile necessità di nuove terapie che agiscano sulla causa della patologia, piuttosto che semplicemente sul controllo della sintomatologia.

Tipi di trattamenti disponibili

L'approccio terapeutico delle SMD viene valutato in base alle caratteristiche del paziente (età, *performance status*) e della malattia (*score* prognostico IPSS). I pazienti con basso rischio secondo l'IPSS (ossia con minore probabilità di evoluzione in leucemia acuta mieloide) sono candidati a trattamenti di supporto con lo scopo di correggere l'anemia e la piastrinopenia, mantenendo i valori di emoglobina entro livelli accettabili e riducendo il rischio emorragico.

I pazienti con rischio intermedio e alto secondo l'IPSS (ossia con probabilità maggiore di evoluzione in leucemia) sono candidati ad un trattamento specifico, differentemente modulato in base all'età e alle condizioni generali.

Viene utilizzata la chemioterapia ad alte dosi, la terapia con farmaci ipometilanti e con farmaci immunosoppressivi.

Recentemente sono stati introdotti nel trattamento delle SMD nuovi farmaci come la lenalidomide e l'azacitidina.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza delle SMD nella popolazione generale è stata stimata essere di 4,1 su 100.000, aumentando a 4,9 su 100.000 fra i 50 e i 70 anni e raggiungendo il 22,8 su 100.000 negli ultrasessantenni.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il meccanismo d'azione della lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. Lenalidomide è un derivato sintetico della talidomide, rispetto alla quale mostra una maggiore potenza immunomodulante (da 10 a 1.000 volte) e un'attività citotossica diretta su linee cellulari di neoplasie ematologiche. Recentemente è stato dimostrato che lenalidomide è in grado di inibire selettivamente la crescita dei progenitori eritroidi clonali di SMD associata a delezione del cromosoma 5q, senza un effetto apparente sulla funzionalità delle cellule normali e di indurre una sovraespressione del gene oncosoppressore SPARC situato nel settore 5q31-5q32 del braccio lungo del cromosoma q. È stato ipotizzato che la modulazione di SPARC (selettivamente deleta nel clone mielodisplastico 5q-) giochi un ruolo fondamentale nel meccanismo d'azione di lenalidomide nelle SMD con delezione 5q (5q-). Uno studio analogo ha mostrato che lenalidomide aumenta selettivamente l'attività trascrizionale del gene oncosoppressore EGR1, situato sempre nella regione comune del 5q selettivamente deleta nelle cellule clonali di SMD 5q-.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 8 marzo 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/192

Data designazione FDA: 29 gennaio 2004



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Lenalidomide**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del mieloma multiplo

Patologia

Il mieloma multiplo (conosciuto anche come mieloma o mieloma plasmacellulare) è una forma di tumore del sangue in cui le plasmacellule tumorali sono prodotte in soprannumero nel midollo spinale. Le plasmacellule sono leucociti che sviluppano la produzione di anticorpi chiamati immunoglobuline utili a combattere le infezioni e i disturbi generici. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti affetti da mieloma multiplo le cellule producono una forma di immunoglobulina chiamata paraproteina (o M proteina) dannosa per l'organismo. Le plasmacellule tumorali, inoltre, tendono a eliminare e rimpiazzare le plasmacellule normali e altri tipi di leucociti fondamentali per il sistema immunitario. Le cellule del mieloma multiplo possono inoltre aggredire gli altri tessuti dell'organismo, come quello del midollo e produrre neoplasie. La causa di tale malattia è tuttora sconosciuta.

Tipi di trattamenti disponibili

La chemioterapia è uno dei trattamenti utilizzati in caso di mieloma multiplo. I farmaci, che possono essere somministrati per via orale o per iniezione intravenosa o intramuscolare, raggiungono attraverso il circolo sanguigno tutte le parti del corpo. Questo è in genere visto come limite della chemioterapia tradizionale, poiché con tale metodologia si danneggiano anche aree sane, ma rappresenta in realtà un vantaggio in caso di mieloma multiplo che è spesso diffuso in vari distretti corporei.

Sono molti i farmaci utilizzati, da soli o in combinazione, per il trattamento del mieloma multiplo (melfalan, prednisone, ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, ecc.). La scelta dipende da diversi fattori che solo il medico può valutare con

precisione, come per esempio lo stadio della malattia o la funzionalità renale. Recentemente sono stati introdotti nel trattamento del mieloma nuovi farmaci come la talidomide, il bortezomide e la lenalidomide.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Il mieloma multiplo è una malattia del sangue rara che colpisce soprattutto le persone anziane e ha un'incidenza di 2,2 casi ogni 10 mila abitanti in Europa. Questo valore è equivalente a un totale di 111.000 persone. L'innalzamento dell'età media della popolazione ha portato ad un aumento della sua incidenza in tutto il mondo.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il meccanismo d'azione della lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. Nello specifico, la lenalidomide inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche (comprese le plasmacellule tumorali del mieloma multiplo e quelle con delezione del cromosoma 5), potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule *natural killer* (NK) e aumenta il numero di cellule NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad esempio TNF- α e IL-6) da parte dei monociti.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 12 dicembre 2003

Numero designazione EMA: EU/3/03/177

Data designazione FDA: 20 settembre 2001



Nome dell'Azienda: **Celgene Europe Limited**

Nome della molecola: **Pomalidomide**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della mielofibrosi primaria, trattamento della mielofibrosi post policitemia vera, trattamento della mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

Patologia

La mielofibrosi idiopatica è un disordine mieloproliferativo cronico caratterizzato da: deposizione di quantità variabili di fibre nel midollo osseo fino alla fibrosi estesa associata ad osteosclerosi, cioè all'aumento anche del tessuto osseo; sviluppo di sedi extramidollari di emopoiesi, specialmente nella milza che risulta fortemente ingrandita; comparsa di anemia, con alterazioni tipiche degli eritrociti che assumono una forma a lacrima e di leucocitosi con presenza di elementi immaturi in circolo. È caratteristico inoltre il riscontro di un elevato numero di cellule progenitrici emopoietiche CD34+ nel sangue periferico. La mielofibrosi può manifestarsi in quanto tale o come evoluzione di un'altra delle malattie mieloproliferative croniche, quali la policitemia vera o la trombocitemia essenziale. La causa è sconosciuta, in quanto non è stata ancora identificata una mutazione genetica associata costantemente alla malattia, sebbene in circa la metà dei soggetti siano dimostrabili alterazioni dei cromosomi.

Tipi di trattamenti disponibili

Non esiste una terapia approvata per la mielofibrosi. L'unica possibilità di cura è rappresentata dal trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore, che è riservato però ai soggetti di età relativamente giovane che abbiano un donatore compatibile. Il trattamento della mielofibrosi idiopatica è, dunque, essenzialmente conservativo, cioè finalizzato alla cura dei sintomi: l'anemia, mediante trasfusioni, la somministrazione di ormoni androgeni o basse dosi di cortisonici;

la splenomegalia, con farmaci citostatici o, in casi selezionati, la splenectomia; l'aumento eccessivo dei globuli bianchi o delle piastrine, con citostatici come l'idrossiurea.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza della mielofibrosi primaria si osserva prevalentemente nella VI e VII decade di vita, mentre rari casi si osservano nei soggetti di età inferiore a 30 anni. La malattia è stimata in circa 1-2 casi per 100.000 abitanti l'anno ed ha eguale distribuzione tra i due sessi.

Meccanismo d'azione del farmaco

La pomalidomide è un farmaco immunomodulante che, somministrato per via orale, ha diversi meccanismi di azione unici che interessano il microambiente delle cellule cancerose, non solamente la cellula maligna di per sé.

La pomalidomide blocca la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali, inibisce l'attività del fattore di necrosi tumorale TNF- α e la produzione di cicloossigenasi cellulare (COX) -2 oltre ad avere proprietà anti-angiogeniche. La pomalidomide potenzia l'attività delle cellule *natural killer* (NK) e, in combinazione con anticorpi che si legano ad antigene di superficie, migliora l'attività citotossica cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 8 aprile 2010

Data designazione FDA: 15 gennaio 2003

Numero designazione FDA: 02-1614



People and ideas for innovation in healthcare

Nome dell'Azienda: **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**

Nome della molecola: **Caffeina citrato**

Area terapeutica: Sistema nervoso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dell'apnea primaria del prematuro

Patologia

L'apnea del prematuro (28 settimane – 36 settimane gestazionali) è definita come la cessazione del respiro per 20 secondi o più, oppure come un breve episodio di cessazione del respiro se associata a bradicardia, cianosi o pallore.

36

Tipi di trattamenti disponibili

Fra i trattamenti più utilizzati nella pratica clinica per l'apnea del prematuro sono da annoverare la teofillina e il doxapram.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza dell'apnea del prematuro è inversamente correlata all'età gestazionale con apnea che si manifesta nell'80% dei neonati con peso alla nascita inferiore a 1.000 g, ma solo nel 25% di neonati con peso alla nascita inferiore a 2.500 g o 34 settimane di gestazione.

La prevalenza dell'apnea del prematuro è stimata essere 0,5-1,2 su 10.000.

Meccanismo d'azione del farmaco

La caffeina è strutturalmente legata alle metilxantine teofillina e teobromina. La maggior parte dei suoi effetti è stata attribuita all'antagonismo dei recettori dell'adenosina, sia il sottotipo A_1 che il sottotipo A_{2A} , dimostrato attraverso saggi sui legami dei recettori ed osservato a concentrazioni prossime a quelle terapeutiche per l'indicazione nell'apnea del prematuro.

L'azione principale della caffeina è la stimolazione del sistema nervoso centrale.

Questo è il principio dell'effetto della caffeina nell'apnea della prematurità, per la quale azione sono stati proposti vari meccanismi, tra cui: una stimolazione dei centri della respirazione un aumento della ventilazione minuto, una riduzione della soglia per l'ipercapnia, un'aumentata risposta all'ipercapnia, un aumentato tono muscolare, una ridotta fatica diaframmatica, un aumento della velocità del metabolismo, un aumentato consumo di ossigeno.

Fase di sviluppo: **prelancio**

Data designazione EMA: 18 gennaio 2007

Numero designazione EMA: 3/03/132

37



People and ideas for innovation in healthcare

Nome dell'Azienda: **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**

Nome della molecola: **Epitelio corneale umano autologo espanso ex-vivo e contenente cellule staminali**

Area terapeutica: Organi di senso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento di lesioni corneali con deficit di cellule staminali corneali (limbali) dovuto a ustioni oculari

Patologia

Le ustioni oculari sono caratterizzate da deficit di cellule limbali (progenitrici corneali) portando ad una ri-epitelizzazione corneale da parte delle cellule congiuntivali bulbari. Questi ed altri danni chimici risultano in riparazione della ferita anomala inducendo neovascolarizzazione, infiammazione e cicatrizzazione dello stroma. La grave distruzione di cellule staminali limbali comporta l'opacizzazione corneale e perdita visiva.

Tipi di trattamenti disponibili

I seguenti trattamenti non sono tuttavia equiparabili in termini di condizioni del paziente, metodologie, e risultati:

- trapianto allogenico cheratolimbale da cadavere e trapianto allogenico limbale congiuntivale da donatori familiari viventi; trapianto allogenico cheratolimbale piú trapianto della membrana amniotica (AMT);
- trapianto autologo cheratolimbale (tecnica di Kenyon);
- trapianto autologo di cellule limbali staminali utilizzando una membrana amniotica come *carrier*.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Dati globali o europei epidemiologici sulla prevalenza di lesioni corneali con deficit di cellule staminali corneali (limbali) dovuto a ustioni oculari non esistono. Secondo dati del Baltimore Eye Survey (USA), il limite massimo di prevalenza è di 5,4 su 10.000.

Meccanismo d'azione del farmaco

Questo prodotto medicinale appartiene al gruppo delle terapie avanzate. Lo scopo di queste terapie è di trattare patologie in nuovi modi, con la possibilità di curare piuttosto che solamente trattare la patologia. Lo scopo della terapia è di ricostruire, in vitro, un "pezzo di ricambio" della cornea per sostituire il tessuto danneggiato e curare definitivamente il danno.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 7 novembre 2008

Numero designazione EMA: EU/3/08/579

CSL Behring

Nome dell'Azienda: **CSL Behring**

Nome della molecola: **Haemocomplettan**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Afibrinogenemia e disfibrinogenemia congenita

Patologia

L'afibrinogenemia congenita è un raro deficit genetico che impedisce quantitativamente e qualitativamente la sintesi del fibrinogeno. Il fibrinogeno è il substrato finale della coagulazione. La sua trasformazione in fibrina determina la formazione del coagulo. La sua assenza impedisce la formazione del coagulo con gravi sindromi emorragiche, anche letali (esempio emorragie intracraniche) già dall'infanzia.

La disfibrinogenemia congenita è un difetto genetico che comporta la sintesi di fibrinogeno anormale o funzionalmente deficiente. Tale difetto comporta una tendenza emorragica nella maggioranza dei casi meno marcata rispetto l'afibrinogenemia. Una variante della malattia comporta spiccata tendenza trombotica. È una malattia rara, documentata in poco più di 300 pazienti al mondo.

Tipi di trattamenti disponibili

Nessuno che possa prevenire le emorragie; terapia emostatica locale, se possibile, all'occorrenza. In alcuni casi si impiega il crioprecipitato (la frazione residua precipitante a seguito del congelamento del plasma) ma esso trasfonde nel paziente anche altri fattori e comporta elevati rischi di trasmissione di agenti infettivi virali se confrontato al concentrato di fibrinogeno; il plasma fresco concentrato, utilizzato nelle emergenze emorragiche di questi pazienti, trasfonde, a parità di fibrinogeno infuso, volumi notevoli di liquido oltre ovviamente molte proteine attive di cui il paziente non ha bisogno.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

0,5 – 1 caso per milione di abitanti per la afibrinogenemia; 300 casi segnalati nel mondo di disfibrinogenemia.

Meccanismo d'azione del farmaco

Haemocomplettan è il concentrato, di derivazione plasmatica umana altamente purificato, pasteurizzato e liofilizzato del fibrinogeno (fattore I della coagulazione), cioè della proteina geneticamente deficiente o non funzionante in questi pazienti.

Fase di sviluppo: **II**

Data designazione FDA: 16 gennaio 2009

Numero designazione FDA: 07-2451



Nome dell'Azienda: **Dompé S.p.A.**

Nome della molecola: **Reparixin**

Area terapeutica: Apparato digerente e metabolismo

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del diabete mellito di tipo 1 giovanile

Patologia

Il diabete mellito di tipo I (T1D) è un disordine metabolico caratterizzato da iperglicemia secondaria a deficienza di insulina, a sua volta secondaria alla distruzione autoimmune delle β cellule pancreatiche che producono l'insulina.

42

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento consiste nella somministrazione esogena d'insulina per controllare l'iperglicemia e prevenire le complicanze a lungo termine. I trattamenti sperimentali comprendono il trapianto di isole pancreatiche in cui solo le β cellule isolate da pancreas di donatore vengono trapiantate in sede intraepatica attraverso l'infusione nella vena porta. La principale limitazione all'uso estensivo di questa procedura è data dalla bassa probabilità di ottenere insulino-indipendenza dopo una singola infusione che richiede, di conseguenza, il ricorso a diversi donatori; l'indipendenza, inoltre, non è duratura a causa di fenomeni infiammatori e immunitari innescati dalla procedura di infusione.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La malattia esordisce in età pediatrica o adolescenziale con prevalenza in Italia è tra lo 0,4 e l'1 per mille. L'incidenza è compresa tra i 6 e i 10 casi su 100.000 l'anno nella fascia di età 0-14 anni, mentre è stimata in 6,72 casi su 100.000 l'anno nella fascia di età 15-29 anni.

Meccanismo d'azione del farmaco

Reparixin, molecola originata dalla ricerca Dompé, è stata selezionata come prima molecola candidata allo sviluppo in quanto inibitore dell'attività biologica di IL-8 che, attraverso il legame con CXCR1 e CXCR2, dà il via alla cascata di segnali intracellulari responsabili dell'infiammazione tra i quali il reclutamento di polimorfonucleati (PMN) e cellule NKT nelle sedi di infiammazione.

La molecola è stata ampiamente caratterizzata in modelli preclinici di danno da riperfusion post-ischemica, dimostrandosi efficace nella prevenzione del danno da riperfusion. Sulla base del profilo di sicurezza e tollerabilità ottenuto con gli studi di fase 1, è iniziato lo sviluppo clinico di valutazione dell'efficacia.

Reparixin ha ottenuto la *Orphan Medicinal Product Designation* in Europa dall'EMA nel 2001 nell'indicazione della prevenzione della *delayed graft function* (DGF) nel trapianto d'organo e l'*Orphan Drug Status* dalla FDA nel 2003 in analogo indicazione.

43

Sono stati quindi eseguiti due studi clinici di fase II multicentrici, entrambi diretti verso la prevenzione della *primary graft dysfunction* nel trapianto di polmone e nel trapianto di rene in pazienti ad alto rischio.

In parallelo, studi in modelli murini di trapianto di isole pancreatiche hanno dimostrato il ruolo di PMN e NKT nel danno acuto a carico delle isole trapiantate dopo infusione. Reparixin aumenta la probabilità di raggiungere la normoglicemia e di prevenire il rigetto delle isole trapiantate in combinazione con immunosoppressori.

Sulla base di queste evidenze precliniche è recentemente iniziato uno studio clinico di fase II in pazienti affetti da T1D candidati a trapianto intra-epatico di isole pancreatiche.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 19 settembre 2001

Numero designazione EMA: C 2715

Data designazione FDA: 27 gennaio 2003

Numero designazione FDA: 02-1628



Risposte che contano.

Nome dell'Azienda: **Eli Lilly**

Nome della molecola: **Enzastaurin**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Linfoma non Hodgkin di tipo B a grandi cellule

Patologia

Il linfoma non Hodgkin (NHL) è un tumore maligno sostenuto dalla crescita di cellule B o T nel sistema linfatico. Il NHL rappresenta un gruppo eterogeneo di tumori maligni con un decorso clinico che varia dal basso grado all'intermedio fino all'aggressivo (alto grado).

Il sessanta per cento di tutti i NHL sono di tipo aggressivo. Il più frequente è il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) che conta circa la metà di questi NHL.

Tipi di trattamenti disponibili

Una polichemioterapia a base di antracicline come, per esempio, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone (CHOP), rimane lo standard di cura per il trattamento iniziale dei pazienti più giovani o di quelli anziani. Studi recenti hanno indicato un miglioramento nei tassi di sopravvivenza libera da eventi (EFS) e di sopravvivenza complessiva (OS) dopo l'associazione del rituximab allo schema CHOP (R-CHOP) sia nei pazienti più giovani che in quelli anziani.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Combinando cinque Paesi dell'Unione Europea (Francia, Germania, Italia, Regno Unito, Spagna) e Stati Uniti, la prevalenza stimata di NHL aggressivo è approssimativamente di 130.000 casi; la prevalenza di DLBCL è stimata in 62.000. Sulla base di questi dati, la prevalenza di DLBCL ha un rapporto stimato di 1 ogni 10.000 abitanti.

Meccanismo d'azione del farmaco

Le isoforme 1 e 2 della protein-chinasi C (PKC) giocano un ruolo guida nel normale funzionamento delle cellule B. Topi deficienti di protein-chinasi C mostrano sia una ridotta attività secretiva che una minore risposta proliferativa (Leitges et al. 1996). L'attivazione della PKC produce la proliferazione e sopravvivenza di cellule B immature (King et al. 1999). Questi dati suggeriscono un ruolo potenziale della PKC nello sviluppo incontrollato dei tumori maligni delle cellule B.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 20 marzo 2007

Data designazione FDA: marzo 2009



Nome dell'Azienda: **Gentium S.p.A.**

Nome della molecola: **Defibrotide**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Prevenzione della malattia veno-occlusiva epatica

Patologia

La malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una rara ma grave complicanza dei trapianti di midollo osseo e cellule staminali, causata dalla citotossicità della terapia associata al trapianto (*conditioning*). Si manifesta in media entro 30 giorni dal trapianto. Le manifestazioni cliniche includono iperbilirubinemia, ascite, epatomegalia, aumento del peso corporeo. Nelle forme gravi (severe VOD), che si manifestano in 1/3 di questi pazienti, si verifica *Multi-Organ Failure* (insufficienza renale e/o respiratoria e/o encefalopatia) che porta al decesso in circa 80% dei casi.

Tipi di trattamenti disponibili

Non sono disponibili trattamenti per questa patologia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che meno di 2.000 persone possano essere affette da questa patologia nella Comunità Europea ed altrettante in USA.

Meccanismo d'azione del farmaco

Defibrotide protegge l'endotelio vascolare e dei sinusoidi epatici dal danno della chemioterapia associata ai trapianti di cellule staminali. Dati sperimentali dimostrano che defibrotide previene l'apoptosi delle cellule endoteliali indotta da chemioterapici, senza alterare le funzioni dell'endotelio normale.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 24 giugno 2004

Numero designazione EMA: EMA/OD/025/04

Data designazione FDA: 29 settembre 2006

Numero designazione FDA: 06-2284



Nome dell'Azienda: **Gentium S.p.A.**

Nome della molecola: **Defibrotide**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della malattia veno-occlusiva epatica

Patologia

La malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una rara ma grave complicanza dei trapianti di midollo osseo e cellule staminali, causata dalla citotossicità della terapia associata al trapianto (*conditioning*). Si manifesta in media entro 30 giorni dal trapianto. Le manifestazioni cliniche includono iper-bilirubinemia, ascite, epatomegalia, aumento del peso corporeo. Nelle forme gravi (severe VOD), che si manifestano in 1/3 di questi pazienti, si verifica *Multi-Organ Failure* (insufficienza renale e/o respiratoria e/o encefalopatia) che porta al decesso in circa 80% dei casi.

Tipi di trattamenti disponibili

Non sono disponibili trattamenti per questa patologia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che meno di 2.000 persone possano essere affette da questa patologia nella Comunità Europea ed altrettante in USA.

Meccanismo d'azione del farmaco

Defibrotide protegge l'endotelio vascolare e dei sinusoidi epatici dal danno della chemioterapia associata ai trapianti di cellule staminali. Dati sperimentali dimostrano che defibrotide previene l'apoptosi delle cellule endoteliali indotta da chemioterapici, senza alterare le funzioni dell'endotelio normale.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 16 giugno 2004

Numero designazione EMA: EMA/OD/026/04

Data designazione FDA: 21 maggio 2003

Numero designazione FDA: 03-1688



Nome dell'Azienda: **Genzyme** (in collaborazione con PTC)

Nome della molecola: **Ataluren**

Area terapeutica: Apparato digerente e metabolismo – Apparato respiratorio

Indicazioni terapeutiche: Fibrosi cistica

Patologia

La fibrosi cistica è una malattia genetica causata dall'anomalia di uno specifico gene chiamato CFTR. Questo gene è responsabile della produzione di una proteina che regola il trasporto cellulare di acqua e sali (come il cloruro). Il difettoso trasporto di acqua e sale dovuto ad un'inefficienza della proteina di trasporto si traduce in una maggiore viscosità delle secrezioni (muco) a livello di diversi organi: l'apparato respiratorio, dalle prime vie aeree al tessuto polmonare, il pancreas nella produzione di enzimi digestivi, il fegato, l'intestino e l'apparato riproduttivo, soprattutto nei maschi. I principali segni della malattia derivano dall'alterazione della funzione di questi organi e i più importanti sono le infezioni croniche del polmone, uno stato di flogosi cronica e un deficit di crescita. Nel medio-lungo periodo questi eventi determinano un danno anche anatomico del tessuto polmonare e possono portare ad un esito infausto.

Tipi di trattamenti disponibili

Non esistono trattamenti specifici di comprovata efficacia per la fibrosi cistica. Sono disponibili antibiotici per il trattamento delle infezioni ed enzimi pancreatici per migliorare i processi digestivi che in questi pazienti sono anche alterati. Vengono utilizzati anche mucolitici e fisioterapia per supportare questi pazienti, così come antinfiammatori. Ma nessuno dei farmaci detti rappresenta un trattamento causale della malattia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza della fibrosi cistica in Italia è stimata 1 su 3.000 nati vivi circa.

Meccanismo d'azione del farmaco

Le mutazioni non senso sono le mutazioni che includono in un certo punto della sequenza del DNA (variabile a seconda della mutazione) una tripletta di basi (codone) che impartisce il segnale di interruzione della sintesi di proteina. La proteina che ne risulta è troncata e viene rimossa. Queste mutazioni comportano quindi un difetto genetico importante. In Italia le mutazioni non senso sono circa il 10-11% di tutte le mutazioni riconoscibili del gene CFTR. L'ataluren è una molecola cosiddetta antisense che funziona bypassando l'alterazione del gene (mutazione non senso) responsabile dell'anomalia della proteina CFTR. Grazie al suo meccanismo di azione ataluren dovrebbe permettere nella sottopopolazione di pazienti che presenta mutazioni non senso, la produzione di una proteina funzionale, capace di regolare il trasporto di acqua e sale attraverso le cellule.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 27 maggio 2005

Numero designazione EMA: EU/3/05/277

Data designazione FDA: 1 settembre 2004



Nome dell'Azienda: **Genzyme**

Nome della molecola: **Eliglustat**

Area terapeutica: Apparato digerente e metabolismo

Indicazioni terapeutiche: Malattia di Gaucher

Patologia

La malattia di Gaucher è una rara malattia da accumulo lisosomiale, caratterizzata dall'accumulo di glucocerebrosidi nei macrofagi e nei monociti localizzati a livello di milza, fegato, midollo osseo, polmoni e sistema nervoso centrale. La malattia è dovuta ad un'alterazione genetica che determina una ridotta o assente attività di un enzima chiamato glucocerebrosidasi. La gravità della malattia è molto variabile. Alcuni pazienti presentano fin dalla prima infanzia tutti i sintomi della malattia, altri mostrano solo alcuni sintomi e molto più tardi nel corso della loro vita. Tradizionalmente si descrivono tre sottotipi di malattia di Gaucher sulla base dell'assenza o presenza del coinvolgimento del sistema nervoso centrale e sulle caratteristiche di progressione della malattia:

Tipo 1: forma non neuronopatica (la più comune e meno grave);

Tipo 2: acuta neuronopatica (la più grave, ad esordio neonatale);

Tipo 3: cronica neuronopatica (di severità intermedia).

La malattia di Gaucher può essere letale o cronicamente debilitante. Si manifesta, nella sua forma senza interessamento del sistema nervoso centrale, principalmente con epato-splenomegalia, manifestazioni ossee (dolore osseo, crisi ossee, fratture spontanee, infarti e necrosi avascolari), anemia e piastrinopenia.

Tipi di trattamenti disponibili

Due medicinali sono autorizzati al momento per la cura della malattia di Gaucher: imiglucerasa (glucocerebrosidasi ricombinante umana per la terapia

enzimatica sostitutiva, somministrata per via endovenosa) e miglustat (sommministrato per via orale nei pazienti con malattia non severa e comunque impossibilitati per qualche motivo ad assumere la terapia enzimatica sostitutiva).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La malattia di Gaucher ha un'incidenza di 1 su 100.000 persone. In Italia si ritiene che siano presenti circa 300 pazienti affetti da questa patologia.

Meccanismo d'azione del farmaco

L'eliglustat agisce inibendo l'azione della glicosilceramide sintetasi, responsabile della produzione dei glucocerebrosidi che, in mancanza dell'enzima idrolitico specifico necessario per la loro "digestione", si accumulano nei pazienti con malattia di Gaucher. Grazie a questo meccanismo d'azione i livelli di glucocerebrosidi sono ridotti e così pure il loro accumulo a livello lisosomiale.

Fase di sviluppo: **III**

Data designazione EMA: 4 dicembre 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/514

Data designazione FDA: 17 settembre 2008



Nome dell'Azienda: **Genzyme**

Nome della molecola: **Evoltra**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Leucemia acuta mieloide

Patologia

La leucemia acuta mieloide (LAM) è una patologia tumorale delle cellule del midollo osseo. Si tratta di una patologia che riguarda soprattutto la popolazione adulta e anziana, con i problemi che ne derivano dal punto di vista terapeutico, anche se può colpire a qualsiasi età; essa può presentarsi come forma acuta fin dall'esordio o (soprattutto nella popolazione anziana) evolvere da una precedente sindrome mielodisplastica (LAM secondaria). Le leucemie acute secondarie presentano un decorso inizialmente meno aggressivo, ma anche una maggiore resistenza alle terapie. I sintomi con cui si manifesta derivano dall'anemia (debolezza, affaticabilità, mancanza di respiro anche per sforzi lievi), dalla carenza di piastrine (tendenza alle emorragie cutanee e mucose). Infine derivano dalla presenza di globuli bianchi che, in quanto patologici, sebbene spesso presenti in numero superiore alla norma, non svolgono la loro funzione di proteggerci dalle infezioni: si osservano quindi spesso episodi febbrili e infezioni ricorrenti. Tutti questi sono sintomi relativamente poco specifici, ma la loro contemporanea presenza induce di solito il sospetto e porta ad eseguire esami di controllo. La LAM è una malattia potenzialmente letale.

Tipi di trattamenti disponibili

Normalmente il percorso terapeutico comprende diverse tappe: una prima chemioterapia, chiamata di induzione, serve per consentire al paziente di entrare in uno stato di remissione, cioè in una condizione in cui non vi sono segni di malattia, anche se non vi può essere la certezza che tutte le cellule siano state eliminate e quindi il paziente sia effettivamente guarito. Per ottenere tale risultato

sono necessari uno o talora più cicli di chemioterapia. Una volta conseguito questo primo traguardo si prosegue di solito con altri cicli (chemioterapia di consolidamento) che consentono di eliminare anche le possibili cellule residue e quindi aumentare la probabilità della guarigione. In alcuni casi, considerati ad alto rischio di recidiva, bilanciando i vantaggi con i rischi derivanti dalla tossicità e anche mortalità della procedura, si prosegue poi con un programma che prevede una chemioterapia ad alte dosi e un trapianto di cellule staminali (autologo o allogenico).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La LAM è relativamente rara (3 nuovi casi su 100.000 persone all'anno) ma, come detto, la sua frequenza aumenta con l'aumentare dell'età: l'età media di insorgenza è intorno ai sessant'anni.

Meccanismo d'azione del farmaco

Evoltra è un analogo dell'adenina, molecola che costituisce parte fondamentale del materiale genetico delle cellule (DNA e RNA). Evoltra dunque è in grado di bloccare la "costruzione" del materiale genetico delle cellule tumorali e dunque di impedirne la sopravvivenza.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 8 maggio 2003

Numero designazione EMA: EU/3/03/141

Data designazione FDA: 14 marzo 2002



Nome dell'Azienda: **Genzyme**

Nome della molecola: **GC1008** (anticorpo monoclonale umano anti TGFβ 1, 2, 3)

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Glomerulosclerosi focale multisegmentale

Patologia

La sclerosi sistemica (anche detta scleroderma) è una malattia la cui causa è ancora sconosciuta. È caratterizzata da una fibrosi più o meno grave e progressive di vari organi quali cute, vasi sanguigni, apparato gastroenterico, cuore, polmoni e reni. Si tratta di una condizione cronica e gravemente invalidante che pone a rischio di morte il paziente soprattutto a causa del progressivo danno renale e polmonare. In particolare, la glomerulosclerosi focale multisegmentale è una malattia che colpisce in una fascia di età che va dai 10 ai 25-30 anni. Nella maggior parte dei casi, la glomerulosclerosi segmentaria e focale è idiopatica (forme primitive). Tuttavia è noto che in molte glomerulonefriti in stadio avanzato si può osservare un quadro istologico simile alla FSGS. Inoltre la FSGS può essere secondaria ad AIDS, diabete mellito, malattia di Fabry, sialidosi e malattia di Charcot-Marie-Tooth. Un'altra causa può essere l'ipertensione continuativa dei capillari glomerulari, secondaria, ad esempio ad una agenesia renale monolaterale, ad oligomeganefronia, a nefrectomie chirurgiche, a nefropatie da reflusso, a glomerulonefriti o nefriti interstiziali, a nefropatia da cellule falciformi, ad obesità, a disautonomia familiare e a consumo di eroina. Costituisce la causa di circa il 30% delle sindromi nefrosiche nell'adulto. Il quadro clinico è caratterizzato dalle conseguenze (sindrome nefrosica) della proteinuria non selettiva, dell'ipertensione, della microematuria e della insufficienza renale acuta. L'evoluzione è verso l'insufficienza renale cronica nel 60% dei casi.

56

Tipi di trattamenti disponibili

Gli steroidi, la ciclofosfamide e la ciclosporina A rappresentano la terapia di elezione. Le dosi sono spesso molto elevate e la somministrazione di questi farmaci è in genere molto prolungata, comportando gravi effetti collaterali e comunque spesso la non risoluzione del quadro sclerotico. Sono utilizzati anche farmaci antipertensivi per curare una delle conseguenze della malattia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Non esistono specifici dati epidemiologici italiani. Soffrono di sclerosi sistemica tra gli 11.000 e i 49.000 cittadini europei.

Meccanismo d'azione del farmaco

Sembra che il TGF-β1 sia coinvolto nella produzione di tessuto connettivo (fibrosi) e nel danno che da questa fibrosi deriva. GC1008 è un anticorpo anti TGF-β1.

Fase di sviluppo: **II**

Data designazione EMA: 4 febbraio 2002

Numero designazione EMA: EU/3/01/080

Data designazione FDA: 11 gennaio 2002

57



Nome dell'Azienda: **Genzyme**

Nome della molecola: **Mozobil**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Trapianto di cellule staminali

Patologia

Linfoma non Hodgkin, linfoma di Hodgkin e mieloma multiplo sono neoplasie sostenute dalla proliferazione incontrollata di cellule della linea linfoide. Il trapianto autologo di cellule staminali consolida i risultati della terapia effettuata per queste patologie e può facilitare la guarigione del paziente soprattutto nel linfoma di Hodgkin e nel linfoma non Hodgkin a grandi cellule. Nel mieloma multiplo e nei linfomi non Hodgkin cosiddetti indolenti la guarigione è meno probabile ma spesso si raggiunge un controllo prolungato della malattia, senza evidenza clinica e laboratoristica. Il termine cellule staminali è usato per indicare cellule immature e che non esprimono ancora i caratteri delle cellule mature che da esse deriveranno. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è utilizzato per diverse malattie ematologiche nelle quali debba essere rimpiazzato il midollo osseo di una persona trattata ad esempio con chemioterapici a dosi mielotossiche per un linfoma o un altro tipo di tumore. Il trapianto di cellule staminali consiste nella sostituzione del midollo osseo con nuove cellule progenitrici. Il trapianto può essere autologo (cioè effettuato con le cellule progenitrici espianate dal donatore che è anche ricevente) o allogenico (in cui il ricevente è diverso dal donatore). Le malattie che richiedono il trapianto di cellule staminali sono malattie che pongono il paziente a rischio di morte.

Tipi di trattamenti disponibili

Fattore critico di successo di un trapianto di cellule staminali è la mobilitazione di un numero di cellule progenitrici sufficientemente elevato. Diversi farmaci pos-

sono essere utilizzati per mobilitare le cellule staminali come ad esempio alcuni chemioterapici o i fattori di crescita ematopoietici.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Il trattamento di mobilitazione delle cellule staminali è indicato in meno di 1 su 10.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Mozobil è in grado di stimolare la mobilitazione di cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico inibendo una sostanza chiamata chemochina che normalmente previene la migrazione dei precursori ematopoietici al di fuori del midollo osseo.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 20 ottobre 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/227

Data designazione FDA: 10 luglio 2003



Nome dell'Azienda: **Gilead Sciences S.r.l.**

Nome della molecola: **Aztreonam lisina**

Area terapeutica: Apparato respiratorio

Indicazioni terapeutiche: Terapia soppressiva delle infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 18 anni.

Patologia

La fibrosi cistica è una malattia genetica rara ma caratterizzata da alta letalità. Essa è dovuta alla mutazione di un singolo gene che codifica la proteina CFRT (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) che funge da canale del cloro in una serie di cellule epiteliali che includono, tra gli altri, le vie aeree ed il tratto gastroenterico. La mutazione del gene causa un insufficiente flusso osmotico dell'acqua e di altre sostanze nelle secrezioni delle cellule epiteliali colpite. Ciò si traduce nella produzione di secreti densi e viscosi che causano infiammazione la quale, a sua volta, provoca ostruzione dei dotti degli organi affetti, tra cui il polmone. L'ostruzione e l'infiammazione causano infezione cronica che conduce, in ultima istanza, a distruzione del tessuto. Il polmone risulta essere uno degli organi più colpiti da tali infezioni. Dal punto di vista eziologico, lo *Pseudomonas aeruginosa* (PA) svolge un importante ruolo nelle infezioni polmonari in corso di fibrosi cistica.

Tipi di trattamenti disponibili

Infezioni polmonari da Gram negativi nei pazienti affetti da fibrosi cistica sono trattati con antibiotici per via inalatoria o iniettabile. Attualmente è disponibile una sola altra molecola ad attività antibiotica per aerosol. Da 10 anni non sono state rese disponibili nuove terapie antibiotiche nelle medesime indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

4.500, di cui circa 3.000 in terapia in Italia.

Meccanismo d'azione del farmaco

Aztreonam lisina è un antibiotico di sintesi appartenente al gruppo dei beta-lattamici con attività ad ampio spettro verso i batteri Gram negativi incluso lo *Pseudomonas aeruginosa*.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 21 giugno 2004

Numero designazione: EMA: EU/3/04/204

Data designazione FDA: marzo 2002



Nome dell'Azienda: **GlaxoSmithKline**

Nome della molecola: **Ambrisentan**

Area terapeutica: Apparato cardiovascolare

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa (PAH) classificata in base alla classificazione funzionale dell'OMS in classe II e III, per migliorare la capacità di esercizio.

Patologia

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una malattia rara, progressiva e debilitante caratterizzata dalla presenza di vasocostrizione e da ostruzione vascolare, che porta a un aumento della resistenza vascolare polmonare e a scompenso cardiaco destro. La PAH idiopatica (I-PAH) è una malattia rara, caratterizzata da livelli elevati di pressione arteriosa polmonare senza una causa dimostrabile. È definita ipertensione arteriosa polmonare secondaria quella associata a malattie del tessuto connettivo od altre patologie. La dispnea è il sintomo più frequente, insieme ad affaticabilità, angina e sincope, in particolare durante l'esercizio fisico. La malattia evolve progressivamente con sintomi quali dispnea dopo sforzi minimi e a riposo. La classe funzionale all'inizio della terapia è un importante fattore predittivo di sopravvivenza: nei pazienti con malattia in classe I o II la sopravvivenza è di 58,6 mesi rispetto a 31,5 mesi per i pazienti in classe III. La sopravvivenza si riduce a 6 mesi per i pazienti in classe funzionale IV. Il periodo medio di sopravvivenza in assenza di terapia è inferiore a tre anni dalla diagnosi.

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento standard prevede l'utilizzo di warfarin, furosemide e in pazienti selezionati, dopo l'esecuzione ad esito positivo di un test per la vasoreattività, di un calcio antagonista. Secondo le più recenti linee guida, l'approccio terapeutico prevede la somministrazione di farmaci attivi per via orale (ambrisentan,

bosentan, sitaxsentan, tadalafil, sildenafil) per i pazienti che non rispondono al test di vasoreattività ed in classe funzionale NYHA II e III. Nei pazienti in classe funzionale NYHA III viene anche suggerita la terapia con farmaci da somministrare per via inalatoria (iloprost), sottocutanea (treprostinil) o endovenosa (epoprostenolo). Per i pazienti in classe NYHA IV solo epoprostenolo ha raccomandazione 1°.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Sulla base dei dati dei registri francese e scozzese, la prevalenza in Europa è nell'ordine dei 15-50 casi per milione; di conseguenza in Italia dovrebbero esserci tra 1.500 e 2.500 pazienti affetti da PHA. L'incidenza per la forma idiopatica è di circa 5,9 casi per milione di abitanti. Il picco di incidenza dell'I-PAH si situa tra i 30 e i 50 anni, ma può insorgere sia in età pediatrica che negli anziani; la diagnosi è tardiva e il 75% dei pazienti è in classe NYHA III – IV al momento della diagnosi.

Meccanismo d'azione del farmaco

Ambrisentan è un antagonista orale dei recettori dell'endotelina (ERA) della classe dell'acido propanoico, selettivo per il recettore dell'endotelina di tipo A.

Fase di sviluppo: **III**

Data designazione EMA: 11 aprile 2005

Numero designazione EMA: EU/3/05/273



Nome dell'Azienda: **GlaxoSmithKline**

Nome della molecola: **Eltrombopag**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Porpora trombocitopenica immune

Patologia

La porpora trombocitopenica immune (ITP) cronica è una malattia autoimmune caratterizzata dalla distruzione delle piastrine indotta da autoanticorpi e dalla diminuzione della produzione di piastrine, che portano ad una conta delle piastrine nel sangue periferico cronicamente bassa (<150 Gi/L). L'esatta eziologia dell'ITP non è nota e poiché la trombocitopenia è un problema frequente in diverse malattie la diagnosi viene fatta per esclusione. Gli strumenti diagnostici di routine sono l'emocromo completo (nel quale si riscontra una piastrinopenia isolata), lo striscio del sangue periferico, la storia del paziente, l'esame fisico e la risposta immediata ad alte dosi di corticosteroidi. All'esame del midollo osseo si riscontra unicamente un incremento dei precursori della serie piastrinica (megacariociti) senza alterazioni di rilievo a carico delle altre serie emopoietiche.

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da ITP cronica prevede la somministrazione di corticosteroidi o immunoglobuline endovena (IVIG) ed è efficace nell'aumentare la conta piastrinica in circa il 70% dei pazienti adulti con ITP. La maggior parte dei pazienti, tuttavia, soffre di ricadute quando la dose di steroidi viene ridotta o può non ottenere una risposta soddisfacente sin dall'esordio. Il trattamento di scelta in pazienti refrattari a steroidi ed IVIG è la splenectomia, che rappresenta un intervento di chirurgia maggiore. La decisione di ricorrere alla splenectomia dipende dalla severità della malattia, dalle caratteristiche del paziente, dai rischi connessi all'intervento chirurgico oltre che dalle

preferenze del paziente. Quando i pazienti sono refrattari alla splenectomia difficilmente rispondono ad ulteriori trattamenti; possono comunque essere considerati per terapie alternative, che comprendono alcaloidi della vinca, danazolo, corticosteroidi ad alto dosaggio, azatioprina, ciclofosfamide. In particolare, la gestione di pazienti affetti da severa e persistente ITP dopo il trattamento con corticosteroidi e splenectomia rimane un problema irrisolto.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Con un'incidenza di circa 10 casi su 100.000 persone l'anno, la ITP è la più frequente tra le malattie emorragiche di cui rappresenta il 20-25%. La frequenza di decessi per emorragia in pazienti con conta piastrinica < 30.000 piastrine/ μ L è stimata tra 1,6 e 3,9% pazienti l'anno.

Meccanismo d'azione del farmaco

Eltrombopag olamina è una piccola molecola, non peptidica, oralmente biodisponibile, agonista del recettore della trombopoietina (TPO-R). Eltrombopag interagisce con il dominio transmembrana della TPO-R umana e induce una cascata di segnali intracellulari simili a quelli della TPO endogena, inducendo la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti e, in definitiva, un incremento della conta piastrinica.

Fase di sviluppo: **IV**

Data designazione EMA: 3 agosto 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/467



Nome dell'Azienda: **GlaxoSmithKline**

Nome della molecola: **GSK2402968** (nota anche come PRO051)

Area terapeutica: Apparato muscolo-scheletrico

Indicazioni terapeutiche: Distrofia muscolare di Duchenne

Patologia

La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia rara, determinata da alterazioni di un gene localizzato nel cromosoma X. Questo gene contiene le informazioni per la produzione di una proteina chiamata distrofina, la cui assenza porta alla degenerazione del tessuto muscolare e alla perdita delle abilità motorie. La diagnosi avviene intorno ai 3-5 anni, verso i 10-12 anni il bambino è costretto alla poltrona a rotelle. La morte avviene mediamente verso i 20-25 anni e spesso è dovuta ad insufficienza respiratoria, infezioni polmonari o scompenso cardiaco.

Tipi di trattamenti disponibili

Attualmente non esiste una cura per prevenire la progressione della malattia. La fisioterapia generale e respiratoria, la chirurgia ortopedica selettiva, i controlli cardiologici e l'assistenza respiratoria, permettono di limitare gli effetti della malattia, di prolungare la durata della vita e di migliorare le condizioni generali. Di recente è stato introdotto l'uso precoce di corticosteroidi, che però hanno notevoli effetti collaterali e non influiscono sul decorso complessivo della malattia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La distrofia muscolare di Duchenne si manifesta solo nei maschi, 1 su 3.500 nati. Si stima che in Italia ci siano circa 5.000 persone affette dalla malattia, ma non esistono dati ufficiali in quanto mancano ancora un protocollo, centri di riferimento, diagnosi e cura e un database dedicato. Circa il 13% della popolazione di tali pazienti presenta mutazioni che possono essere specificatamente corrette dal meccanismo di azione di *exon skipping* dell'esone 51 del farmaco in studio.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il farmaco GSK2402968 appartiene alla classe degli oligonucleotidi antisense. Si tratta di una piccola molecola di sintesi, diretta verso il pre-mRNA dell'esone 51 che esercita un meccanismo di *exon skipping* permettendo la sintesi cellulare di una forma di distrofina diversa da quella delle persone sane, ma tipica della forma meno severa di distrofia muscolare detta di Becker.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 24 giugno 2009

Numero designazione EMA: EU/3/08/599



Nome dell'Azienda: **GlaxoSmithKline**

Nome della molecola: **Mepolizumab**

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Sindromi ipereosinofile

Patologia

Le sindromi ipereosinofile sono un gruppo di disordini ematologici eterogenei e cronici caratterizzati da sostenuta sovrapproduzione di eosinofili nel midollo osseo, ipereosinofilia periferica, infiltrazione di eosinofili nei tessuti e danno d'organo. La diagnosi viene generalmente fatta in base ai criteri di Chusid et al.: ipereosinofilia sostenuta (>1.500 eosinofili/mm³) per più di 6 mesi; assenza di altre cause di ipereosinofilia (incluse le infezioni parassitarie e allergie) e sintomatologia clinica abbastanza eterogenea poiché correlabile all'entità dell'infiltrazione degli eosinofili (con conseguente danno d'organo) che avviene prevalentemente a livello del cuore (miocardio), della cute, del sistema nervoso centrale e periferico, dei polmoni e del tratto gastrointestinale. Dato che vi è una piena comprensione della patofisiologia del danno d'organo mediato dall'ipereosinofilia, la diagnosi di sindrome ipereosinofila viene generalmente fatta prima che l'ipereosinofilia persista per 6 mesi. Una diagnosi precoce permette ai pazienti di ricevere un trattamento in una fase iniziale della malattia.

Tipi di trattamenti disponibili

Le terapie mirate a diminuire il livello di eosinofili sono state determinanti per aumentare la percentuale di sopravvivenza in pazienti con sindrome ipereosinofila. Con l'eccezione dell'imatinib che sembra rappresentare oggi il *gold standard* nella sindrome ipereosinofila con delezione del cromosoma 4, per tutte le altre sindromi la terapia è molto eterogenea. Vengono utilizzati gli steroidi; la resistenza a questi si associa ad un'ingravescente compromissione di organi e

tessuti e pone l'indicazione all'impiego di farmaci antiblastici (idrossiurea, vincristina, etoposide, ecc.) e/o modulatori della risposta biologica (IFN alfa, ciclosporina, anticorpi anti IL-5). Con il controllo del livello di eosinofili il trattamento della sindrome ipereosinofila può limitare il danno d'organo.

IL-5 è la principale citochina responsabile della crescita e differenziazione, del reclutamento, dell'attivazione e sopravvivenza degli eosinofili.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La reale incidenza di tali sindromi non è nota; sono più frequenti nei soggetti oltre la quarta decade di vita e prevalentemente nei soggetti di sesso maschile.

Meccanismo d'azione del farmaco

Mepolizumab blocca il *binding* dell'IL-5 umana (hIL-5) alla catena alfa del complesso recettoriale di IL-5 espresso sulla superficie cellulare degli eosinofili. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG1, kappa e mAb) anti hIL-5.

Fase di sviluppo: **III**

Data designazione EMA: 29 luglio 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/213



Nome dell'Azienda: **GlaxoSmithKline**

Nome della molecola: **Ofatumumab**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Leucemia linfocitica cronica

Patologia

La leucemia linfocitica cronica (B-CLL, CLL) a cellule B è un disordine linfoproliferativo cronico di natura monoclonale, caratterizzato da proliferazioni ed accumulo di piccoli linfociti. Questa malattia è una neoplasia ematologica di eziologia sconosciuta caratterizzata dalla presenza di piccoli linfociti B monomorfi nel sangue periferico, nel midollo osseo e nei linfonodi. Essi esprimono in modo anormale marcatori di superficie dei linfociti T (CD5+) e dei linfociti B (CD19+, CD23+), con una bassa espressione del CD20, distinguendosi da altre malattie che coinvolgono le cellule B.

Tipi di trattamenti disponibili

Attualmente, FCR (fludarabina, ciclofosfamide e rituximab) sembra essere il regime più efficace, sia nei pazienti *fit* non trattati precedentemente, che in quelli che hanno recidivato. Nonostante numerosi studi con diverse terapie abbiano dimostrato buoni tassi di risposta globale e completa nei pazienti con CLL non trattati/recidivati o con CLL refrattaria, non c'è un trattamento curativo e la malattia tende a recidivare. Rituximab in monoterapia non è molto efficace in pazienti con CLL non trattati o recidivati (probabilmente a causa dell'espressione relativamente bassa di CD20 sulle cellule CLL). Pazienti che non rispondono o sono refrattari alle attuali prime linee di terapia, presentano una malattia molto più aggressiva e con una bassa aspettativa di vita.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La CLL è la forma di leucemia di più frequente osservazione nei Paesi occidentali a sviluppo industriale e rappresenta il 25-35% di tutte le leucemie umane, con

un'incidenza annua di 5-15 casi ogni 100.000 abitanti. Si stima che solo negli Stati Uniti sia stata diagnosticata a 15.110 adulti (8.750 uomini e 6.360 donne) e che in un anno siano morti di CLL 4.390 adulti. La CLL presenta un decorso clinico variabile con tempi di sopravvivenza che vanno da mesi ad anni. Ai due estremi troviamo soggetti che rimangono asintomatici e non richiedono alcun trattamento per anni ed altri che presentano invece linfadenomegalia, epato-splenomegalia, anemia e piastrinopenia, con un andamento aggressivo e scarsamente controllabile con la terapia. In generale, la sopravvivenza media nella popolazione con CLL dal momento della diagnosi è di circa 10 anni e diminuisce a 18 mesi in pazienti in stadio avanzato e a 9-13 mesi nei casi di CLL refrattaria a fludarabina.

Meccanismo d'azione del farmaco

Ofatumumab è un anticorpo monoclonale completamente umano (mAb), IgG1 κ , il cui target è il CD20 che lega sia al livello del *large* che dello *small loop*. Da ciò risulta che ofatumumab ha una forte affinità di legame per i CD20, una velocità di dissociazione lenta e un incremento della lisi delle cellule tumorali dovuta a una maggiore attività CDC (Citotossicità Complemento-Dipendente) e un'attività ADCC (Citotossicità Cellula-Mediata Anticorpo-Dipendente) simile a rituximab come dimostrato negli studi di preclinica, anche nelle cellule con una bassa espressione di CD20 (Teeling, J Immunol 2006). Nella B-CLL, l'obiettivo del trattamento è determinare una deplezione delle cellule B neoplastiche ed indurre una risposta obiettiva nelle sedi linfonodali eventualmente coinvolte, migliorando la progressione libera da malattia e la sopravvivenza globale.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 7 novembre 2008

Numero designazione EMA: EU/3/08/581



Nome dell'Azienda: **Italfarmaco S.p.A.**

Nome della molecola: **Givinostat**

Area terapeutica: Apparato muscolo-scheletrico

Indicazioni terapeutiche: Artrite giovanile idiopatica sistemica

Patologia

L'artrite giovanile idiopatica sistemica (SOJIA) è un sottotipo di artrite reumatoide giovanile in cui il processo infiammatorio acuto a carico delle articolazioni è affiancato da tipici sintomi sistemici come febbre, eruzione cutanea, linfadenomegalia, epatosplenomegalia e infiammazione delle membrane sierose (pericarditi, peritoniti, pleuriti). L'evoluzione della malattia è variabile: di norma i sintomi sistemici tendono ad attenuarsi col passare del tempo cedendo il posto a un quadro clinico ad interessamento articolare esclusivo. Anche la prognosi della malattia è variabile, potendosi riscontrare casi di risoluzione completa e casi di grave e permanente disabilità. Si è attualmente concordi nel ritenere che la patogenesi della patologia risieda in un'abnorme produzione di alcune citochine pro-infiammatorie, in particolare dell'interleuchina 1-beta il cui processo di secrezione risulta essere sregolato.

Tipi di trattamenti disponibili

Attualmente il trattamento standard della SOJIA è rappresentato dai farmaci antinfiammatori non-steroidi, utilizzati per il loro potere analgesico prevalentemente nelle fasi iniziali, e farmaci in grado di modificare l'evoluzione della malattia, come il metotrexate. In molti casi questo primo approccio terapeutico è insufficiente e si rende necessario il ricorso ai corticosteroidi ad alte dosi, il cui uso cronico, in particolare nell'età dello sviluppo, comporta gravi problematiche di sicurezza. Alcuni farmaci biologici che hanno come bersaglio le citochine pro-infiammatorie sono attualmente in fase di sperimentazione clinica.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La prevalenza media in Europa della SOJIA è pari a 0,5 casi su 10.000, corrispondenti a circa 3.000 casi prevalenti in Italia.

Meccanismo d'azione del farmaco

Givinostat appartiene alla classe degli inibitori delle istone deacetilasi (HDAC), farmaci in grado di modulare l'espressione dei geni, tra cui quelli deputati alla sintesi delle citochine pro-infiammatorie e ai relativi meccanismi di regolazione, senza alterare la struttura molecolare del DNA (meccanismo d'azione epigenetico). Nel caso specifico della SOJIA l'azione del givinostat si esplicherebbe mediante una rimodulazione del processo di secrezione dell'interleuchina 1-beta. Questo meccanismo d'azione è supportato da diverse evidenze di natura preclinica ed ha trovato un primo riscontro clinico in uno studio di fase II mirato a valutare l'efficacia di givinostat in pazienti affetti da SOJIA non adeguatamente controllata dal trattamento standard. In questo studio il farmaco ha dimostrato una buona efficacia, in particolare nel controllare il processo infiammatorio articolare, unita ad un favorevole profilo di sicurezza. Sulla base dei risultati finora acquisiti e del suo meccanismo di azione, givinostat è stato designato farmaco orfano nell'indicazione SOJIA in quanto potenzialmente in grado di offrire un significativo beneficio clinico ai pazienti affetti da questa rara patologia, il cui *medical need* è tuttora insoddisfatto.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 28 gennaio 2010

Numero designazione EMA: EU/3/09/704



Nome dell'Azienda: **Italfarmaco S.p.A.**

Nome della molecola: **Givinostat**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Policitemia vera

Patologia

La policitemia vera (PV) appartiene al gruppo delle malattie mieloproliferative (caratterizzate cioè da iperproliferazione delle linee cellulari ematiche) *cromosoma Philadelphia negative*, che comprende anche la mielofibrosi (MF) e la trombocitemia essenziale (ET). È stato recentemente dimostrato che la quasi totalità dei casi di PV si associa alla presenza di una variante mutata del gene JAK2, definita JAK2V617F, che è responsabile dell'iperproliferazione dei progenitori ematici, la cui crescita avviene in maniera svincolata dall'attività dei fattori di crescita cellulare (come l'eritropoietina e la trombopoietina). La PV è caratterizzata sul piano ematologico da ipercellularità delle linee eritrocitaria, leucocitaria e piastrinica. Clinicamente la patologia si esprime con un'elevata incidenza di eventi trombo-embolici, sia arteriosi che venosi, dovuti all'iperviscosità ematica e all'iperattivazione di leucociti e piastrine. A questi si aggiungono spesso sintomi sistemici correlati ad alterazioni del microcircolo, come cefalea, eritromelalgia, prurito.

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento standard dei casi di PV a basso rischio trombo-embolico prevede la somministrazione di aspirina a basso dosaggio e il ricorso alla salassoterapia, mentre nelle forme ad alto rischio trombo-embolico a questi presidi si aggiunge di norma un trattamento di tipo citoriduttivo, rappresentato in prima battuta da idrossiurea. Altri farmaci, come il pipobromano, sono riservati ai casi non responsivi all'idrossiurea. Alla luce delle molte evidenze raccolte dopo anni di utilizzo di questi farmaci, vi è concordia

nel ritenere che dopo lunghi periodi di trattamento essi incrementino sensibilmente il rischio di evoluzione leucemica della PV.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La prevalenza media in Europa della PV è pari a 3 casi su 10.000, corrispondenti a circa 18.000 casi prevalenti in Italia.

Meccanismo d'azione del farmaco

Givinostat appartiene alla classe degli inibitori delle istone deacetilasi (HDAC), farmaci in grado di modulare l'espressione dei geni, tra cui quelli coinvolti nel processo di cancerogenesi, senza alterare la struttura molecolare del DNA (meccanismo d'azione epigenetico). Questi farmaci sono attualmente in studio in ambito onco-ematologico in virtù delle loro proprietà anti-proliferative, pro-apoptotiche e pro-differenzianti. È stato dimostrato che le linee cellulari portatrici della mutazione JAK2V617F sono molto più sensibili all'azione del farmaco rispetto alle cellule non mutate, e pertanto rappresentano per il farmaco un bersaglio preferenziale. Questi dati preclinici hanno trovato un primo riscontro clinico in uno studio pilota di fase II recentemente conclusosi, che ha dimostrato l'efficacia di givinostat in monoterapia nella PV JAK2V617F positiva. Si ipotizza, su queste basi, che givinostat possa offrire un beneficio clinico ai pazienti affetti da PV non solo in termini di controllo immediato del quadro clinico, ma anche in quanto terapia a target molecolare potenzialmente in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 3 febbraio 2010

Numero designazione EMA: EU/3/09/719



Nome dell'Azienda: **Janssen-Cilag S.p.A.**

Nome della molecola: **Siltuximab**, anticorpo monoclonale chimerico murino-umano diretto contro l'interleuchina 6

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del mieloma multiplo

Patologia

Il mieloma multiplo (MM) è un'emopatia maligna della linea B linfocitaria ad andamento progressivo, attualmente incurabile. È caratterizzato dalla proliferazione midollare e non, di plasmacellule neoplastiche, dall'eccessiva produzione di immunoglobuline monoclonali e da lesioni osteolitiche. La sopravvivenza mediana è di circa 3 anni (Kyle and Rajkumar, 2008). Il MM rappresenta circa l'1-2% di tutti i tumori e raggiunge il 10% delle neoplasie ematologiche.

Tipi di trattamenti disponibili

Durante gli ultimi 10-15 anni, la terapia del MM ha registrato significativi avanzamenti con l'applicazione della chemioterapia ad alte dosi che, tuttavia, offre la guarigione soltanto ad una percentuale minima di pazienti. Per i restanti pazienti, che presentano evidenze di ricaduta o progressione della malattia dopo trapianto, così come per i pazienti in età avanzata che non possono essere sottoposti a procedure di trapianto, i nuovi farmaci ad oggi disponibili quali bortezomib, talidomide e lenalidomide in associazione o meno con la chemioterapia consentono di controllare la malattia migliorandone la prognosi e la sopravvivenza (Ludwig H, 2010). Tuttavia, nonostante i nuovi farmaci abbiano esteso significativamente gli intervalli liberi da malattia, la maggior parte dei pazienti con MM presenta, ad un certo punto, una ripresa di malattia che, spesso, è impossibile arrestare, poiché refrattaria a qualsiasi tipo di terapia o recidivante a breve subito dopo il trattamento. In questa fase poche sono le opzioni terapeutiche che mostrano una certa efficacia nel rallentare, o addirittura temporaneamente bloccare, la progressione

della malattia (Stewart, 2009). La ricerca di nuovi farmaci con meccanismi di azione innovativi è un obiettivo importante per controllare la malattia alla diagnosi e alle recidive e rendere così il MM una malattia curabile.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza del mieloma e degli altri disordini plasmacellulari aumenta con l'età avanzata. L'età mediana di comparsa della malattia è 68 anni. In Italia si stimano circa 3.000-3.800 nuovi casi l'anno (www.multiplemyeloma.org; Globocan 2002; www.registri-tumori.it/cms/).

Meccanismo d'azione del farmaco

Siltuximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino-umano, IgG1κ mAb che lega in modo specifico e con elevata affinità l'interleuchina-6 (IL-6), prevenendone il legame con il suo recettore (Seideman and Peritt, 2002). Studi hanno dimostrato che IL-6 riveste un ruolo importante nella patogenesi del MM inducendo la proliferazione del clone plasmacellulare neoplastico nel midollo determinando principalmente 4 effetti: promuove la sopravvivenza cellulare attraverso la fosforilazione di STAT3; induce proliferazione cellulare attivando diverse vie di trasduzione del segnale, come le vie RAS, RAF, MAPK; protegge dall'apoptosi; induce la secrezione di VEGF (Rawstron et al, 2000; Chauhan et al, 2000; Sirohi e Powles, 2004).

Nel mieloma multiplo avanzato, livelli elevati di IL-6 sono associati a una prognosi negativa e ad una breve sopravvivenza. Il blocco delle attività di IL-6 tramite l'azione neutralizzante di un anticorpo anti-IL-6 ha un potenziale effetto terapeutico (Anderson et al, 2000).

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 12 giugno 2009

Numero designazione EMA: EU/3/09/642

Data designazione FDA: 11 ottobre 2005

Numero designazione FDA: 201848



Nome dell'Azienda: **Kedrion S.p.A.**

Nome della molecola: **Plasminogeno umano**

Area terapeutica: Organi di senso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della congiuntivite lignea

Patologia

La congiuntivite lignea è una manifestazione rara dovuta a deficit congenito di plasminogeno di tipo I. Il plasminogeno è sintetizzato principalmente dal fegato. Tra i siti extraepatici di produzione, è stata individuata la cornea. La congiuntivite lignea si manifesta per lo più in età pediatrica, già anche nei primi mesi di vita, con la comparsa di formazioni pseudomembranose congiuntivali a seguito di un evento locale che agisce come *trigger*. Se non trattata, la malattia può portare a cecità. Esistono evidenze pubblicate di recente dell'efficacia terapeutica della somministrazione di plasminogeno per via oculare ma riguardano un numero estremamente limitato (4) di casi.

Tipi di trattamenti disponibili

Attualmente non esiste alcun farmaco autorizzato per il trattamento della congiuntivite lignea. I tipi di trattamento ad oggi utilizzati sono di natura chirurgica e farmacologica (cortisone, antibiotici, ialuronidasi, eparina, ciclosporina A, plasmima), ma nessuno di questi si è dimostrato efficace.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Prevalenza calcolata del deficit di plasminogeno: 0,016 su 10.000.

Meccanismo d'azione del farmaco

Lo sviluppo di un concentrato di plasminogeno umano per somministrazione oculare per il trattamento della congiuntivite lignea è iniziato nel luglio 2006.

Nel novembre dello stesso anno, Kedrion ha messo a punto un prodotto e ha deciso di richiedere la designazione come farmaco orfano per il trattamento di questa specifica patologia.

Il plasminogeno agisce attraverso un meccanismo di terapia sostitutiva che ha portato alla regressione delle pseudomembrane congiuntivali fino a completa guarigione nei casi descritti in letteratura (Caputo et al. 2008¹).

È stato dimostrato che il trattamento locale con plasminogeno determina la restaurazione del meccanismo di guarigione delle ferite nel distretto congiuntivale di pazienti affetti da congiuntivite lignea e questo può facilitare la rimozione chirurgica delle pseudomembrane prevenendone le recidive (Schuster et al. 2003²).

Fase di sviluppo: **preclinica**

Data designazione EMA: 3 agosto 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/461

¹ Caputo R, Pucci N, Mori F, Secci J, Novembre E, Frosini R. Long-term efficacy of surgical removal of pseudomembranes in a child with ligneous conjunctivitis treated with plasminogen eyedrops. *Thromb Haemost.* Dec 2008;100(6):1196-1198.

² Schuster V, Seregard S. Ligneous Conjunctivitis. *Survey of Ophthalmology.* 2003;48(4):369-388.



Nome dell'Azienda: **Menarini Ricerche S.p.A.**

Nome della molecola: **Abagovomab**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Carcinoma epiteliale dell'ovaio

Patologia

Il carcinoma dell'ovaio è il 6° tumore più frequente nelle donne e rappresenta la principale causa di morte per tumori del tratto genitale femminile. Dato che allo stadio iniziale può essere asintomatico e ad oggi non esistono metodi sicuri per la diagnosi precoce, al momento della diagnosi oltre il 70% delle pazienti presenta una malattia avanzata.

Tipi di trattamenti disponibili

La rimozione chirurgica completa del tessuto tumorale è la terapia primaria per il carcinoma ovarico. Un trattamento chemioterapico è quasi sempre necessario dopo l'intervento chirurgico, e quello standard di prima linea è la combinazione di due farmaci, un derivato del platino (carboplatino) e un taxano (paclitaxel). La gestione delle pazienti in remissione completa dopo la resezione chirurgica e la chemioterapia di prima linea rappresenta un'importante *medical need*: infatti, nonostante la buona percentuale di risposta ottenuta nelle pazienti (fino all'80%), il tumore recidiva nella maggior parte dei casi.

Le terapie di mantenimento e di consolidamento finora sperimentate non hanno mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza. Risultati incoraggianti (prolungamento della sopravvivenza libera da malattia, PFS: *Progression Free Survival*) sono stati ottenuti con la somministrazione di paclitaxel, tuttavia la severa tossicità e la mancanza di effetto sulla sopravvivenza globale ne precludono l'uso come chemioterapia a lungo termine.

È pertanto impellente l'identificazione di terapie di mantenimento che possano prevenire o ritardare la recidiva dopo la remissione clinica completa, a fronte

di una minima tossicità e del mantenimento di un buon livello della qualità della vita delle pazienti.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Il carcinoma dell'ovaio ha un'incidenza di oltre 60.000 casi l'anno in Europa, 23.000 casi l'anno in America e 30.000 casi l'anno in Estremo Oriente.

Meccanismo d'azione del farmaco

Abagovomab è un anticorpo monoclonale anti-idiotipo, che "mima" un antigene tumorale espresso in quantità elevata dalle cellule del tumore ovarico. Abagovomab induce una risposta immunitaria specifica contro il tumore, agendo come un vaccino e portando all'eliminazione delle cellule cancerose che esprimono l'antigene tumorale da esso mimato, preservando i tessuti sani. Per il suo meccanismo d'azione, Abagovomab può essere utilizzato come terapia di mantenimento per prevenire o ritardare la comparsa di recidive nelle pazienti con risposta completa alla chirurgia e alla chemioterapia.

Abagovomab sarebbe il primo vaccino terapeutico di tipo biotecnologico ad essere usato per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 9 luglio 2003

Numero designazione EMA: EU/3/03/155

Data designazione FDA: 25 novembre 2003

Numero designazione FDA: 03-1718



Nome dell'Azienda: **Menarini Ricerche S.p.A.**

Nome della molecola: **Sabarubicina cloridrato**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Tumore polmonare a piccole cellule (microcitoma polmonare)

Patologia

Il tumore polmonare a piccole cellule (microcitoma polmonare) è un tipo di tumore polmonare caratterizzato da cellule di piccole dimensioni di origine neuroendocrina. Il più importante fattore di rischio nel microcitoma polmonare è rappresentato dal fumo di sigaretta, tuttavia altri fattori di rischio quali esposizione professionale a cancerogeni (amianto, radon, metalli pesanti, ecc.), inquinamento ambientale, precedenti patologie polmonari e alterazioni genetiche possono contribuire all'insorgenza di questo tumore.

Dal punto di vista della stadiazione il microcitoma polmonare si distingue in: malattia limitata, localizzata ad un emitorace con o senza coinvolgimento dei linfonodi regionali e senza versamento pleurico; malattia estesa, con presenza di metastasi a distanza.

Il microcitoma polmonare è un tumore molto aggressivo con prognosi infausta indipendentemente dallo stadio della malattia e quando non trattato la sopravvivenza media è limitata a 2-4 mesi.

Tipi di trattamenti disponibili

Il microcitoma polmonare è altamente sensibile sia alla chemioterapia che alla radioterapia e l'utilizzo di queste modalità terapeutiche permette un incremento della sopravvivenza media di 4/5 volte rispetto ai pazienti non trattati (sopravvivenza media di circa 9 mesi, sopravvivenza a 5 anni del 2-3% per la malattia estesa). Diversi farmaci sono autorizzati per la terapia del microcitoma polmonare sia come agenti singoli sia in combinazione. A tutt'oggi, lo schema chemioterapico maggiormente utilizzato è quello costituito dalla combinazione

etoposide-cisplatino caratterizzato da risposte cliniche significative (riduzione della massa tumorale nel 44-69% dei pazienti) ma da una sopravvivenza mediana non superiore a 9-10 mesi.

La classe di chemioterapici delle antracicline esercita la sua azione antitumorale interferendo con l'azione dell'enzima topoisomerasi II a livello della replicazione del DNA cellulare. Tale interferenza innesca a sua volta un processo irreversibile di morte cellulare conosciuto come apoptosi. L'efficacia terapeutica delle antracicline è spesso limitata da fenomeni di cardiotossicità.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Il microcitoma polmonare costituisce il 20% di tutti i tumori polmonari.

Nel 2004 nell'Unione Europea, l'incidenza del microcitoma polmonare era pari a 0,5 casi su 10.000 persone per un totale di 23.000 casi per l'intera popolazione europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

L'analogo antraciclinico sabarubicina è un nuovo agente antitumorale antraciclinico scoperto e sviluppato da Menarini Ricerche. Sabarubicina ha come caratteristica strutturale la presenza di un residuo disaccaridico, che è essenziale per l'attività antitumorale e che conferisce alla molecola un profilo farmaco-tossicologico peculiare, in particolare una maggiore tollerabilità.

In un studio di fase II nell'indicazione carcinoma polmonare a piccole cellule malattia estesa condotto con la combinazione sabarubicina-cisplatino sono state osservate risposte obiettive nel 79% dei pazienti e la sopravvivenza mediana raggiunta è stata pari a 11,6 mesi.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 20 dicembre 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/255



Nome dell'Azienda: **Nerviano Medical Sciences S.r.l.**

Nome della molecola: **Brostallicina**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del sarcoma dei tessuti molli

Patologia

I sarcomi dei tessuti molli sono tumori che originano da muscoli, vasi sanguigni, tessuto adiposo e qualsiasi altro tessuto che circonda e protegge i diversi organi. Ci sono diversi tipi di sarcoma dei tessuti molli e ciascuno di essi tende ad evolvere in maniera differente. Il sarcoma dei tessuti molli è un tumore maligno la cui causa è ancora sconosciuta.

Tipi di trattamenti disponibili

L'asportazione chirurgica è la scelta terapeutica principale per questo tipo di sarcomi ancora nello stadio precoce di sviluppo. Per sarcomi di maggiori dimensioni e dove c'è il rischio di cellule cancerose residue in seguito all'asportazione chirurgica, la radioterapia e la chemioterapia vengono comunemente utilizzate.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Nell'Unione Europea l'incidenza del sarcoma dei tessuti molli è di 1-3 casi su 100.000 persone l'anno ed il numero stimato di persone affette dalla patologia è di 110.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Brostallicina si lega al DNA e inibisce la divisione cellulare in cellule proliferanti come quelle tumorali.

Fase di sviluppo: **II**

Data designazione EMA: 23 dicembre 2005

Numero designazione EMA: EU/3/05/336



Nome dell'Azienda: **Nerviano Medical Sciences S.r.l.**

Nome della molecola: **Nemorubicina cloridrato**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del carcinoma epatocellulare

Patologia

Il carcinoma epatocellulare è un tumore che ha origine nel fegato e che ha la potenzialità di infiltrare i tessuti sani e diffondersi in altre parti del corpo. I fattori più comuni conosciuti, associati a questa malattia sono le infezioni virali che provocano infiammazione del fegato (epatite B e C) e le malattie del fegato provocate dall'alcool (cirrosi epatiche). Il carcinoma epatocellulare è una malattia mortale.

Tipi di trattamenti disponibili

La scelta del trattamento del carcinoma epatocellulare dipende da diversi fattori, principalmente dallo stadio della malattia. I trattamenti comprendono la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia o l'immunoterapia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Nell'Unione Europea l'incidenza del carcinoma epatocellulare è di circa 1 su 10.000 persone e il numero stimato di persone affette dalla patologia è di 46.000 l'anno.

Meccanismo d'azione del farmaco

Nemorubicina cloridrato è un agente intercalante cioè che si inserisce tra due basi successive del DNA deformandolo e inibendo così la divisione cellulare in cellule proliferanti come quelle tumorali.

Fase di sviluppo: **II**

Data designazione EMA: 27 luglio 2005

Numero designazione EMA: EU/3/05/300



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **ATI355**

Area terapeutica: Sistema nervoso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento delle lesioni traumatiche del midollo spinale

Patologia

Il midollo spinale può subire lesioni a seguito di incidenti o cause interne, quali tumori o emorragie all'interno della colonna vertebrale che provocano una pressione sul midollo spinale. Lesioni al midollo spinale possono danneggiare i nervi che attraversano il midollo e da cui si diramano. Questo può bloccare il flusso degli impulsi nervosi tra cervello e resto del corpo, con conseguente perdita di sensibilità, paralisi e anche morte, a seconda della gravità della lesione e della sua localizzazione. Le complicanze includono paralisi motoria, con o senza paralisi delle braccia, problemi dell'apparato respiratorio, coaguli di sangue nelle vene e nei polmoni, e ripetute infezioni delle vie aeree, dei reni e delle vie urinarie. La lesione del midollo spinale è una condizione cronicamente debilitante e può essere fatale per la vita del paziente.

Tipi di trattamenti disponibili

La chirurgia viene talvolta utilizzata per diminuire la pressione a livello di midollo spinale ma il suo ruolo è controverso. In molti Paesi europei viene utilizzato il metilprednisolone acetato per il trattamento delle lesioni del midollo spinale.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Al momento della designazione, la patologia interessava da 2,2 a 4,2 persone su 10.000 nell'Unione Europea. Questo dato equivale ad una stima totale compresa tra 12.000 e 22.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Anticorpo ricombinante umano monoclonale anti proteina Nogo-A, appartenente alla classe delle immunoglobuline IgG4/k. Attraverso il blocco dell'attività della proteina Nogo-A, il medicinale favorisce la riparazione delle cellule nervose e la ricrescita dei loro assoni danneggiati.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 19 gennaio 2009

Numero designazione EMA: EU/3/08/605

Data designazione FDA: 20 ottobre 2008



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Canakinumab**

Area terapeutica: Apparato muscolo-scheletrico

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (SJA)

Patologia

L'artrite idiopatica giovanile sistemica è un tipo di artrite caratterizzata da un'insorgenza della malattia prima dei 16 anni di età ed è associata a manifestazioni non solo articolari ma anche del tipo eruzioni cutanee e febbre. L'artrite idiopatica giovanile sistemica è una condizione di debilitazione cronica in quanto i sintomi sono ricorrenti, provocano disabilità e possono avere conseguenze a lungo termine.

Tipi di trattamenti disponibili

Al momento della richiesta di designazione di farmaco orfano, in alcuni Stati membri della Comunità diversi prodotti con attività antinfiammatoria risultavano autorizzati nell'artrite idiopatica giovanile. Ci sono inoltre altri medicinali, principalmente quelli coinvolti nei meccanismi di soppressione della risposta immunitaria, non specificamente autorizzati in tale indicazione ma comunque utilizzati. L'anticorpo monoclonale completamente umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) umana delle IgG1 potrebbe avere un beneficio significativo dovuto ad un diverso e nuovo meccanismo di azione.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Nell'Unione Europea l'artrite idiopatica giovanile sistemica risulta colpire circa 0,5 persone su 10.000 che, al momento della designazione, corrispondeva a circa 25.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

L'interleuchina 1 (IL-1) è stata identificata come una delle sostanze coinvolte nell'innalzamento della temperatura corporea e nel processo infiammatorio sistemico. Sono disponibili dati scientifici che associano l'IL-1 con l'artrite idiopatica giovanile sistemica, particolarmente rispetto alla presenza della febbre e dell'infiammazione. Gli anticorpi sono proteine corporee che agiscono in modo mirato e si legano a specifiche strutture presenti sulla superficie cellulare o circolanti nel sistema sanguigno. Il prodotto è un anticorpo in grado di legarsi alla IL-1 e di bloccarne l'attività corporea.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 4 febbraio 2008

Numero designazione EMA: EU/3/08/527

Data designazione FDA: 30 settembre 2008



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Everolimus**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici

Patologia

I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET) sono un gruppo di tumori che mostrano numerose caratteristiche comuni, ad esempio essi presentano sulla superficie delle cellule tumorali specifiche sostanze chimiche chiamate marcatori neuroendocrini e sono in grado di produrre ormoni. Ci sono due tipi principali di GEP-NET: i tumori carcinoidi e i tumori endocrini di tipo pancreatico (questi spesso si sviluppano nel pancreas, ma anche in altri siti). I GEP-NET sono cronicamente debilitanti poiché spesso producono e secernono sostanze ormonali che possono causare sintomi gravi ed essere fatali per la vita del paziente se si propagano in altri organi.

Tipi di trattamenti disponibili

Diversi prodotti risultavano autorizzati per il trattamento di uno o più GEP-NET nella Comunità Europea al momento della presentazione della domanda di designazione di farmaco orfano. In molti casi questi prodotti sono attivi contro i sintomi causati dalla secrezione degli ormoni, ma non sono attivi contro la crescita dei tumori.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che i GEP-NET colpiscano circa 1,8 persone su 10.000 nell'Unione Europea che al momento della designazione corrispondeva ad una stima totale di circa 90.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Gli enzimi sono proteine prodotte a livello endogeno che accelerano la trasformazione chimica di alcune sostanze in altre. Everolimus blocca o inibisce un particolare enzima chiamato serina-treonina chinasi. Questo enzima gioca un ruolo in numerose reazioni molecolari che controllano la crescita e la divisione cellulare. Nelle cellule tumorali la funzionalità di tale enzima è alterata e determina una incontrollata crescita e moltiplicazione delle cellule tumorali. Attraverso l'inibizione di tale attività enzimatica everolimus può contribuire a rallentare o bloccare l'ulteriore crescita delle cellule tumorali.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 14 novembre 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/488

Data designazione FDA: 14 febbraio 2008



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Fingolimod**

Area terapeutica: Sistema nervoso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica

Patologia

La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (PDIC) è una malattia degenerativa del sistema nervoso periferico che è caratterizzata dalla distruzione della guaina protettiva che avvolge le terminazioni nervose causata, come comunemente ritenuto, dall'attacco che subiscono le terminazioni nervose da parte del sistema immunitario del paziente. La PDIC è una malattia grave, nel tempo debilitante perchè può sfociare in una progressiva disabilità motoria e, anche se meno frequentemente, in un danno polmonare che non consente al paziente un regolare ritmo respiratorio.

Tipi di trattamenti disponibili

Al momento della designazione, esisteva un solo medicinale autorizzato in Germania per il trattamento di questa patologia. Nei Paesi europei venivano anche usati corticosteroidi o altri farmaci che agivano sul sistema immunitario riducendo l'attività.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Al momento della designazione la PDIC interessava meno di 0,8 persone su 10.000 nell'Unione Europea per un totale presunto di poco meno di 40.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosin-1-fosfato (S1P). Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando redistribuzione anzichè distruzione dei linfociti. Questa redistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni nel sistema nervoso centrale, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione dei nervi e nel danno tissutale.

Fase di sviluppo: I

Data designazione EMA: 2 febbraio 2010

Numero designazione EMA: EU/3/09/718

Data designazione FDA: 30 aprile 2010



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **LDE225B**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della sindrome del carcinoma nevo basocellulare (NBCCS)

Patologia

La sindrome del carcinoma nevo basocellulare (nota anche come sindrome di Gorlin–Goltz) è una malattia genetica ereditaria che colpisce prevalentemente la pelle e il tessuto connettivo (il tessuto che sostiene la pelle e gli organi interni). La sindrome di Gorlin–Goltz è causata da un'anomalia del cromosoma 9. Come risultato, le cellule iniziano a crescere in maniera incontrollata formando tumori. I pazienti con sindrome di Gorlin–Goltz presentano una predisposizione per il carcinoma basocellulare (un tipo di cancro della pelle a crescita lenta), che spesso si sviluppa precocemente in vita. Altri sintomi includono problemi della pelle, tra cui cisti alla mandibola e anomalie ossee. La sindrome di Gorlin–Goltz è considerata una patologia cronica debilitante a causa dello sviluppo di un gran numero di carcinomi a cellule basali che provoca diversi tipi di malformazione.

Tipi di trattamenti disponibili

Al momento della designazione come patologia rara, il carcinoma delle cellule basali nella sindrome di Gorlin–Goltz, era trattato principalmente con intervento chirurgico. Altri trattamenti topici includono chemioterapia (applicazione locale di farmaci chemioterapici per la cura del cancro) e terapia fotodinamica. Si tratta di un metodo di trattamento che utilizza la luce per attivare un agente "fotosensibilizzante", che diventa tossico quando esposto alla luce. Inoltre, un servizio di consulenza genetica e di supporto generale è a disposizione dei pazienti con sindrome di Gorlin–Goltz.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che la sindrome di Gorlin–Goltz colpisca meno di 0,2 persone su 10.000 nell'Unione Europea. Ciò equivale a un totale di circa 10.000.

Meccanismo d'azione del farmaco

In pazienti con sindrome di Gorlin–Goltz, l'anomalia nel cromosoma 9 provoca una perdita di controllo della proteina PTCH1 su un'altra proteina nota come SMO. Di conseguenza, l'attività della proteina SMO tende ad aumentare. SMO è una proteina che controlla la crescita e la divisione cellulare. È previsto che LDE225B agisca bloccando la SMO. Questo comporta un ritrovato controllo della crescita e della divisione cellulare e una maggiore prevenzione nella formazione di carcinomi basocellulari in pazienti con questa patologia.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 25 novembre 2009

Numero designazione EMA: EU/3/09/697



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Midostaurin**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della leucemia mieloide acuta

Patologia

La leucemia mieloide acuta è una patologia nella quale le cellule tumorali sono presenti nel sangue e nel midollo osseo. Il midollo osseo è un tessuto spugnoso che si trova all'interno delle grandi ossa del corpo. Normalmente il midollo osseo produce le cellule chiamate blasti che danno origine a diversi tipi di cellule del sangue che hanno funzioni specifiche nell'organismo, quali i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine. Quando si sviluppa una leucemia, il midollo osseo produce un numero anormale di cellule del sangue. Ci sono diversi tipi di leucemie. La leucemia mieloide colpisce i blasti che sono sul punto di dare origine ai granulociti, che sono un tipo di globuli bianchi. I blasti non vanno incontro a maturazione e, quindi, si accumulano sia a livello del sangue che del midollo osseo. La leucemia può essere acuta quando progredisce rapidamente con presenza di molti blasti immaturi. La leucemia mieloide acuta può risultare fatale per la vita del paziente.

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento per la leucemia è complesso e dipende da una serie di fattori tra cui il tipo di leucemia, l'estensione della malattia e se la leucemia è stata trattata in precedenza. Anche l'età, i sintomi e la salute generale del paziente sono fattori discriminanti. Il trattamento primario della leucemia mieloide acuta è la chemioterapia (somministrazione di farmaci che distruggono le cellule tumorali). Numerosi prodotti risultavano autorizzati per il trattamento di questa patologia nella Comunità Europea al momento della presentazione della domanda di designazione di farmaco orfano.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che la leucemia mieloide acuta colpisca circa 29.000 persone nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Gli enzimi sono proteine prodotte dal corpo umano che accelerano la trasformazione di alcune sostanze in altre. La midostaurina è un inibitore dell'enzima *fms* tirosin chinasi 3 (FLT3). Si è scoperto che questo enzima svolge un ruolo importante nella sopravvivenza e nell'auto-rinnovamento dei blasti, ma non più dopo la maturazione di queste cellule. L'enzima FLT3 è stato individuato in più dell'80% dei blasti presenti nella leucemia mieloide. La midostaurina potrebbe, attraverso l'inibizione dell'attività enzimatica FLT3, favorire il rallentamento o l'arresto della crescita delle cellule leucemiche portando inoltre alla distruzione delle cellule che presentano l'enzima FLT3.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 29 luglio 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/214

Data designazione FDA: 7 luglio 2009



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Nilotinib**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dei tumori stromali gastrointestinali

Patologia

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) appartengono a un gruppo particolare di tumori gastro-intestinali chiamati sarcomi. I sarcomi possono presentarsi anche in altri tessuti molli dell'organismo e sono tumori dei tessuti che sostengono, circondano e proteggono gli organi. La causa dei GIST è attualmente sconosciuta. I GIST sono molto comuni nello stomaco (60-70%), e a seguire nell'intestino (20-30%), nel colon e nel retto (5%). I GIST si verificano prevalentemente in persone di mezza età e oltre, e sono considerati fatali per la vita del paziente.

Tipi di trattamenti disponibili

Gli attuali metodi di trattamento dei GIST sono la rimozione chirurgica del tumore e il trattamento con un farmaco (autorizzato), che appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate inibitori della tirosin chinasi. Questi prodotti sono destinati a rallentare e, potenzialmente, arrestare la crescita tumorale. Nilotinib cloridrato monoidrato potrebbe apportare potenziali benefici significativi per il trattamento dei GIST maligni, soprattutto perché agirebbe in modo diverso dal prodotto attualmente autorizzato, migliorando la prognosi a lungo termine dei pazienti.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che i GIST colpiscano circa 2 persone su 10.000 nell'Unione Europea, che al momento della designazione, corrispondeva a circa 100.000 persone nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Gli enzimi sono proteine prodotte dal corpo umano che accelerano la trasformazione di alcune sostanze in altre. Nilotinib inibisce una certa classe di enzimi chiamati tirosin chinasi. Questi enzimi giocano un ruolo importante in una cascata di reazioni molecolari che portano un determinato segnale dall'esterno all'interno della cellula, controllando la crescita cellulare. Nei GIST la funzione di questi enzimi è alterata causando la crescita incontrollata e la moltiplicazione delle cellule tumorali. Nilotinib potrebbe, attraverso l'inibizione di una o più di queste attività enzimatiche, aiutare a rallentare o bloccare l'ulteriore crescita delle cellule tumorali.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 13 aprile 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/447

Data designazione FDA: 20 marzo 2007



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Panobinostat**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del linfoma cutaneo a cellule T

Patologia

Il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) è un tumore del sistema linfatico. Il linfoma cutaneo a cellule T è caratterizzato da una crescita incontrollata dei linfociti T e colpisce prevalentemente la pelle. Questa condizione si verifica più spesso in persone di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Anche se in molti casi la condizione è cronica e la stima di sopravvivenza si attesta intorno ai 10-20 anni, il linfoma cutaneo a cellule T può essere una condizione grave e fatale per la vita dei pazienti.

Tipi di trattamenti disponibili

Gli attuali trattamenti per il linfoma cutaneo a cellule T possono essere suddivisi in trattamenti localizzati e sistemici. I trattamenti localizzati includono farmaci applicati sulla pelle, terapie che utilizzano fasci di luce di una particolare lunghezza d'onda (raggi ultravioletti) e raggi X. Al momento della presentazione della domanda per la designazione di farmaco orfano, i trattamenti sistemici includevano farmaci come i glucocorticoidi (un gruppo di medicinali simili al cortisone), agenti citotossici (medicinali che uccidono le cellule), l'interferone-alfa (un composto che aiuta il sistema immunitario a combattere le cellule tumorali) e fotoferesi (il sangue viene temporaneamente rimosso dal corpo ed esposto alla luce ultravioletta dopo essere stato trattato con un composto sensibilizzante). Al momento della richiesta di designazione di farmaco orfano, numerosi prodotti per il trattamento del linfoma cutaneo delle cellule T risultavano già autorizzati nei Paesi della Comunità Europea.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che il linfoma cutaneo a cellule T colpisca circa 130.000 persone nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Panobinostat lattato blocca l'azione di un gruppo di enzimi nelle cellule. Gli enzimi sono molecole proteiche che facilitano le reazioni chimiche nelle cellule. Gli enzimi bloccati da panobinostat sono chiamati istone deacetilasi e sono coinvolti nella crescita e nella replicazione cellulare. Inibendo questi enzimi, panobinostat lattato porta a una riduzione o arresto della crescita di diversi tipi di tumori, tra cui linfoma cutaneo a cellule T.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 2 agosto 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/464

Data designazione FDA: 26 settembre 2007



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Panobinostat**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del linfoma di Hodgkin

Patologia

Il linfoma di Hodgkin è una neoplasia del sistema linfatico, una complessa rete di vasi che trasporta la linfa dai tessuti per riversarla nel flusso sanguigno attraverso i linfonodi. Dato che i linfonodi si trovano in tutto il corpo, il cancro può originare in qualsiasi parte dell'organismo. Nel linfoma di Hodgkin, i globuli bianchi presenti nel sistema linfatico tendono ad avere un'emivita maggiore e a moltiplicarsi più rapidamente. Queste cellule tumorali possono diffondersi ad altri linfonodi attraverso il sistema linfatico o attraverso il flusso sanguigno ad altri organi, come la milza, dove possono formare nuovi tumori. Le persone affette da linfoma di Hodgkin possono guarire se la patologia viene diagnosticata e trattata tempestivamente. Tuttavia, nonostante i trattamenti disponibili, il linfoma di Hodgkin resta una malattia grave e fatale per la vita dei pazienti, con prognosi sfavorevole nei pazienti che nella fase di induzione mostrano una scarsa risposta alla terapia o nei pazienti che presentano ricadute in tempi brevi dopo il primo trattamento.

Tipi di trattamenti disponibili

Al momento della designazione, numerosi farmaci risultavano autorizzati per il trattamento del linfoma di Hodgkin nell'Unione Europea. I principali trattamenti per il linfoma di Hodgkin includono chemioterapia (somministrazione di farmaci che uccidono le cellule tumorali) e radioterapia (trattamento con radiazioni). Il trapianto autologo di midollo osseo è stato anche utilizzato quando la patologia non ha risposto al trattamento o in casi di ricaduta.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Al tempo della designazione è stato stimato che il linfoma di Hodgkin colpiva da 1 a 4 persone su 10.000 nell'Unione Europea. Questo equivale a un totale che varia tra 50.000 e 202.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Panobinostat agisce bloccando l'attività di proteine enzimatiche chiamate istone deacetilasi, coinvolti nella regolazione dell'espressione genica nella replicazione del DNA e nella stabilità del genoma. Nel linfoma di Hodgkin, panobinostat dovrebbe mantenere attivi i geni che sopprimono la divisione e la crescita delle cellule tumorali. Ciò dovrebbe portare a una riduzione della crescita e della divisione delle cellule tumorali.

Fase di sviluppo: **III**

Data designazione EMA: 2 febbraio 2010

Numero designazione EMA: EU/3/09/721

Data designazione FDA: 18 settembre 2009



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Pasireotide**

Area terapeutica: Ormoni non sessuali

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dell'acromegalia

Patologia

L'acromegalia è una patologia in cui la ghiandola pituitaria, una piccola ghiandola situata alla base del cervello, produce ormone della crescita in eccesso. L'acromegalia solitamente colpisce gli adulti tra i 30 e i 50 anni di età. In oltre il 90% dei pazienti, è causata da un tumore benigno della ghiandola pituitaria chiamato adenoma ipofisario. La malattia può portare a gravi complicazioni, come ad esempio gravi danni alle articolazioni e problemi riguardanti il sistema cardiovascolare (cuore e vasi sanguigni) e respiratorio (polmoni e vie aeree). L'acromegalia è una malattia cronica debilitante che può essere fatale per la vita del paziente a causa delle sue complicanze cardiovascolari e respiratorie e dell'aumento del rischio di sviluppare il cancro.

Tipi di trattamenti disponibili

Al momento della presentazione della domanda per la designazione di farmaco orfano, numerosi farmaci risultavano autorizzati nell'Unione Europea per il trattamento dell'acromegalia, tra cui gli analoghi della somatostatina (medicinali che bloccano il rilascio dell'ormone della crescita), come octreotide e lanreotide, e pegvisomant (un medicinale che blocca gli effetti dell'ormone della crescita). Altri trattamenti comprendevano intervento chirurgico e, in rari casi, la radioterapia (trattamento con radiazioni).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'acromegalia colpisce circa 1,2 persone su 10.000 nell'Unione Europea. Ciò equivale a un totale di circa 61.000 persone.

Meccanismo d'azione del farmaco

Pasireotide è un analogo della somatostatina, una copia dell'ormone naturale somatostatina. Come la somatostatina, pasireotide si lega ai recettori della somatostatina, così da bloccare il rilascio dell'ormone della crescita. Ciò può comportare la riduzione dei sintomi e delle complicazioni dell'acromegalia.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 8 ottobre 2009

Numero designazione EMA: EU/3/09/670

Data designazione FDA: 25 agosto 2009



Nome dell'Azienda: **Novartis Farma S.p.A.**

Nome della molecola: **Pasireotide**

Area terapeutica: Ormoni non sessuali

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dei tumori endocrini gastroenteropancreatici secernenti

Patologia

I tumori endocrini gastroenteropancreatici secernenti sono tumori che hanno origine nelle strutture del tratto digestivo. Questi tumori producono e rilasciano quantità eccessive di sostanze chiamate ormoni e di altre sostanze che sono normalmente presenti nel corpo in quantità molto piccole. Diversi sintomi possono essere associati ai differenti tumori endocrini gastroenteropancreatici secernenti a seconda del tipo di sostanza/ormone prodotto dal tumore. Il tipo di tumore più comune tra questi è il cosiddetto tumore carcinomatoide. Esso contiene cellule che sintetizzano una sostanza chiamata serotonina che, in eccesso, provoca principalmente rossore del viso (temporaneo arrossamento del viso e del collo) e brevi periodi di feci acquose. I tumori endocrini gastroenteropancreatici secernenti sono cronicamente debilitanti e possono essere fatali per la vita del paziente.

Tipi di trattamenti disponibili

La scelta del trattamento dei tumori endocrini gastroenteropancreatici secernenti dipende da diversi fattori, tra i quali il tipo di tumore e lo stadio della malattia. I trattamenti possono includere la chirurgia, l'immunoterapia (trattamento della malattia attraverso stimolazione della risposta immunitaria dell'organismo), la terapia ormonale o la chemioterapia (somministrazione di farmaci che uccidono le cellule tumorali). Diversi prodotti sono stati autorizzati per questa patologia nella Comunità Europea al momento della presentazione della domanda di designazione di farmaco orfano.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Si stima che i tumori endocrini gastroenteropancreatici secernenti colpiscano circa 23.000 persone nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Gli ormoni sono sostanze secrete da cellule specializzate del nostro organismo. Essi sono riconosciuti da determinate proteine, chiamate recettori ormonali, che sono presenti sulla superficie di alcune cellule. Gli ormoni si agganciano a questi recettori, causando un effetto biologico sull'attività della cellula. I tumori endocrini gastroenteropancreatici presentano sulla superficie delle loro cellule anche questo tipo di recettori, che sono in grado di legare pasireotide. In questo modo pasireotide favorisce la regolazione della produzione e del rilascio delle sostanze prodotte dalle cellule tumorali.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 8 giugno 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/200

Data designazione FDA: 27 luglio 2004



Nome dell'Azienda: **Novo Nordisk**

Nome della molecola: **Fattore XIII** ricombinante di umano (composto da due sottounità A)

Area terapeutica: Sangue e organi ematopoietici

Indicazioni terapeutiche: Trattamento per la deficienza congenita di fattore XIII della coagulazione

Patologia

Il deficit congenito di fattore XIII è un raro caso di disordine del sangue autosomico recessivo.

Tipi di trattamenti disponibili

Prodotti emoderivati per la terapia sostitutiva regolare ed il trattamento del deficit congenito di fattore XIII.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza stimata è di 1 su due milioni di individui e dalla prima descrizione, oltre 200 casi sono stati riportati in letteratura a livello mondiale.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il fattore XIII interviene nell'ultima fase della coagulazione del sangue catalizzando la stabilizzazione del tappo di fibrina. Il fattore XIII circola come tetramero formato da due subunità A e due subunità B. Le subunità A possiedono il sito catalitico dell'enzima, mentre le subunità B svolgono la funzione di molecole trasportatrici. In seguito all'attivazione proteolitica della trombina le subunità B sono rilasciate dalle subunità A permettendo l'esposizione del sito catalitico.

Il prodotto in studio è un omodimero fattore XIII-A2 ricombinante umano composto dalle sole subunità A.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 30 dicembre 2004

Numero designazione EMA: EU/3/03/179



Nome dell'Azienda: **Nycomed S.p.A.**

Nome della molecola: **Teduglutide**

Area terapeutica: Apparato digerente e metabolismo

Indicazioni terapeutiche: Sindrome da intestino corto (SBS)

Patologia

La rimozione dell'intestino tenue sino ad una lunghezza inferiore ai 2 metri (usualmente come esito chirurgico per malattie infiammatorie, neoplastiche, traumatiche o degenerative del tenue) determina una critica riduzione della capacità funzionale di assorbimento del tenue cui consegue una grave sindrome da malassorbimento che può implicare la necessità di nutrizione parenterale totale (NPT) anche a domicilio, temporanea o permanente.

112

Tipi di trattamenti disponibili

Non esistono trattamenti validati per questa affezione.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La prevalenza nella Comunità Europea è stimata attorno a 0,35 ogni 10.000 persone. Per l'Italia si può stimare una prevalenza di 800-1.500 pazienti.

Meccanismo d'azione del farmaco

Teduglutide è un peptide ricombinante identico al GLP-2 endogeno, con l'eccezione di una sostituzione amminoacidica (glicina per lisina). Il peptide nativo è stato caratterizzato ed isolato ma ha un'emivita di pochi minuti dopo iniezione EV perché subito digerito dagli enzimi peptidasi e quindi non può essere usato a scopo terapeutico. Il peptide ricombinante modificato ha un'emivita sostanzialmente più lunga dopo somministrazione EV ed è quindi utilizzabile per il trattamento dei pazienti con SBS sottoposti a NPT. GLP-2 e il GLP-analogo stimolano la crescita della mucosa intestinale e ne incrementano la capacità

di assorbimento di acqua, sali e nutrienti, massimizzando in tal modo la funzionalità dell'intestino residuo e riducendo la necessità (e la frequenza) delle sedute di NPT. In studi di fase III si sono già riscontrati effetti positivi sullo stato nutrizionale.

Uno studio internazionale multicentrico di fase III è attualmente in corso per documentare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza del prodotto, e a tale studio partecipano tre centri italiani specializzati nella NPT.

Fase di sviluppo: **III**

Data designazione EMA: 11 dicembre 2001

Numero designazione EMA: EU 3/01/077

113



RECORDATI GROUP

Nome dell'Azienda: **Orphan Europe (Italy)**Nome della molecola: **Acido carglumico**

Area terapeutica: Apparato digerente e metabolismo

Indicazioni terapeutiche: Iperammoniemia in acidurie organiche

Patologia

Le acidurie organiche (OA) classiche quali l'aciduria isovalerica (IVA), l'aciduria propionica (PA) e l'aciduria metilmalonica (MMA) sono difetti autosomici recessivi che coinvolgono il metabolismo degli aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina, valina). Le OA sono patologie gravi e potenzialmente letali, in quanto i pazienti affetti sviluppano una encefalopatia metabolica "da intossicazione" con chetoacidosi, ipo/iper glicemia, iperglicinemia, neutropenia, trombopenia ed intolleranza proteica. È frequente il riscontro di iperammoniemia.

114

Tipi di trattamenti disponibili

A qualsiasi età, lo scompenso metabolico è potenzialmente fatale o causa di sequele neurologiche. La terapia d'urgenza è volta a bloccare la produzione dei metaboliti tossici ed eliminare quelli accumulati. Il protocollo d'emergenza prevede: procedure detossificanti, nutrizione aproteica ed altamente calorica, terapie aggiuntive. Le procedure detossificanti comprendono l'utilizzo di vie metaboliche alternative (*scavenger* dell'ammonio) emodialisi ed emofiltrazione se necessarie.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Data la gravità della patologia, le aspettative di vita di questi pazienti sono ridotte e dunque la prevalenza non può essere dedotta dall'incidenza. Nell'aprile 2008 il Prof. J. M. Saudubray ha stimato che il numero totale di pazienti viventi affetti da MMA, PA e IVA fosse circa 200-220 in Francia.

Quindi, la prevalenza di MMA nell'Unione Europea è stimabile in 0,017 su 10.000 abitanti, il che rappresenta la più alta prevalenza possibile. La prevalenza alla nascita di PA è stimata essere 1 su 130.000-0,0076 su 10.000. La prevalenza di IVA è stimata 0,006 in 10.000 abitanti nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Durante la fase acuta dell'OA sono stati rilevati spesso livelli elevati di ammonio. Ciò è dovuto ad un accumulo di propionil-CoA, che inibisce la sintesi di N-acetilglutammato (NAG), l'attivatore naturale della carbamilfosfato sintetasi-1 (CPS1), il primo enzima del ciclo dell'urea. Questo cambiamento include una riduzione dell'acetil-CoA, che insieme all'acido glutammico è substrato della NAGS. Si ipotizza che l'accumulo di propionil-CoA nei mitocondri porti a una diminuzione dell'acetil-CoA a causa del sequestro del CoA libero in composti di acil-CoA a catena media, che aumentano notevolmente. È stato anche dimostrato che l'accumulo nei mitocondri di esteri del CoA interferisce con la detossificazione dell'ammonio inibendo la CPS1. Il trattamento con acido carglumico (CGA, carbaglu), l'analogo strutturale del NAG, è stato proposto al fine di diminuire gli alti livelli di ammonio riscontrati durante le crisi di OA. CGA mima l'effetto del NAG sulla CPS1 e di conseguenza il CGA ripristina fisiologicamente l'ureagenesi. Sin dal 1981 il CGA è stato usato per il trattamento cronico del deficit di NAGS negli umani senza effetti collaterali salienti.

115

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 2 aprile 2009

Numero designazione EMA: EU/3/08/575 – EU/3/08 576 – EU/3/08/577



Nome dell'Azienda: **Pfizer Italia S.r.l.**

Nome della molecola: **Sildenafil**

Area terapeutica: Apparato respiratorio

Indicazioni terapeutiche: Ipertensione arteriosa polmonare (PAH) - indicazione pediatrica

Patologia

La PAH è una malattia debilitante in cui si ha una forte costrizione (restringimento) dei vasi sanguigni dei polmoni, il che provoca una pressione sanguigna elevata nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. Tale pressione riduce la quantità di ossigeno che il sangue porta ai polmoni, rendendo più difficile l'attività fisica.

Tipi di trattamenti disponibili

Oltre a sildenafil negli adulti, il trattamento disponibile per la patologia è rappresentato da calcio inibitori, diuretici, anticoagulanti, antagonisti del recettore 1 endotelina (bosentan), epoprostenolo (una prostaciclina per endovena) e ilprost (una prostaciclina per via inalatoria).

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

1 su 10.000.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il sildenafil appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5)", ossia che bloccano l'enzima PDE5. Questo enzima si trova nei vasi sanguigni dei polmoni e, quando viene bloccato, non può essere degradata una sostanza chiamata guanosinmonofosfato ciclico (cGMP), che quindi rimane nei vasi sanguigni provocandone il rilassamento e l'allargamento.

Fase di sviluppo: III

Data designazione EMA: 12 dicembre 2003

Numero designazione EMA: EU/3/03/178



Innovative Solutions

Nome dell'Azienda: **Promefarm S.r.l.**

Nome della molecola: **Sodio butirrato**

Area terapeutica: Apparato digerente e metabolismo

Indicazioni terapeutiche: Prevenzione della proctite da radiazione

Patologia

La radioterapia ha un ruolo importante nel management del cancro alla prostata, ma ha un grande limite rappresentato dal manifestarsi della proctite, una condizione grave e debilitante che compromette la qualità di vita del paziente.

118

La radioterapia non uccide solo le cellule tumorali, ma danneggia anche i tessuti circostanti e, nel caso specifico, esercita un effetto citotossico principalmente sulle cellule proliferative dell'epitelio dell'intestino con necrosi delle cellule delle cripte.

I sintomi della proctite sono: aumento della frequenza evacuativa, dolore/bruciore rettale, tenesmo, urgenza rettale, incontinenza, presenza di muco nelle feci, sanguinamento rettale. La proctite da radiazione in fase acuta si manifesta nel 60-65% dei pazienti sottoposti a radioterapia. La fase cronica della malattia si manifesta sia come proseguimento della fase acuta sia dopo un periodo di latenza di 6-9 mesi dall'inizio della radioterapia.

Tipi di trattamenti disponibili

Attualmente non ci sono metodi soddisfacenti per la prevenzione della proctite da radiazione.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La prevalenza di questa condizione è di 3,5 su 10.000 persone, con un numero di pazienti a rischio di proctite da radiazione di 161.000 nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il butirrato svolge un ruolo fisiologico in quanto fornisce energia ed ha un effetto trofico sulla mucosa del colon. Inoltre, il butirrato può ridurre l'infiammazione del colon ed alleviare la diarrea associata alle radiazioni.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 27 maggio 2005

Numero designazione EMA: EU/3/05/284

119



Nome dell'Azienda: **S.I.F.I. S.p.A.**

Nome della molecola: **Poliesametilbiguanide**

Area terapeutica: Organi di senso - Occhio

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della cheratite da *Acanthamoeba*

Patologia

La cheratite da *Acanthamoeba* (AK) è un'infezione della cornea estremamente rara ma dalle conseguenze potenzialmente devastanti. Se non trattata precocemente e correttamente, la AK può causare perdita del visus, perforazione della cornea e perdita del bulbo oculare.

120

La AK si sviluppa prevalentemente nei portatori di lenti a contatto (92%), ma può manifestarsi anche in seguito a trauma corneale soprattutto in ambiente rurale. La AK è causata da specie amebiche patogene, a vita libera ed ubiquitarie, che possono esistere sia nella forma dormiente di cisti resilienti, sia nella forma attiva di trofozoiti infettivi.

Tipi di trattamento disponibili

Numerose sostanze farmacologiche vengono utilizzate *off-label* per il trattamento della AK. Tra queste ricordiamo i derivati della diamidina (propamidina ed esamidina), le biguanidi (poliesametilbiguanide [PHMB] e clorexidina) oltre ad alcuni aminoglicosidi (neomicina e paromicina) e ai derivati azolici (miconazolo, chetonazolo, ecc).

Tutte le molecole sopraelencate sono attive nei confronti dei trofozoiti, ma solo le biguanidi esercitano un'attività biocida nei confronti delle cisti.

L'attuale standard terapeutico per il trattamento della AK prevede l'utilizzo di una biguanide in associazione con una diamidina. Prodotti medicinali a base di clorexidina, propamidina o esamidina sono commercialmente disponibili in alcuni Paesi della Comunità Europea, ma nessuno di essi è autorizzato per il trattamento della AK.

Non esistono in commercio medicinali contenenti PHMB e, pertanto, le preparazioni oftalmiche a base di questa sostanza devono essere preparate da farmacie *compounding*.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

La prevalenza stimata della AK in Europa varia tra lo 0,05 e lo 0,07 su 10.000 (<500 casi l'anno nell'Unione Europea).

Meccanismo d'azione del farmaco

La poliesametilbiguanide è attiva sia verso i batteri Gram-positivi che quelli Gram-negativi, ha un'eccellente attività *in vitro* nei confronti di un ampio range di patogeni fungini ed è efficace, alla concentrazione di 200 mg/l (0,02%), nei confronti di *Acanthamoeba Polyphaga*, *Acanthamoeba Castellanii* ed *Acanthamoeba Hatchet*.

121

La PHMB, legandosi al doppio strato fosfolipidico della membrana plasmatica dell'ameba, provoca un danno strutturale che porta alla perdita di calcio ed elettroliti dal citoplasma cellulare e, conseguentemente, alla lisi ed alla morte della cellula stessa.

Studi *in vitro* hanno dimostrato l'efficacia della PHMB nei confronti sia delle cisti che dei trofozoiti. L'efficacia terapeutica della PHMB è ben supportata da dati di letteratura che riportano l'ottenimento di una guarigione clinica o una risposta clinica favorevole nell'80% dei pazienti affetti da AK trattati con PHMB 0,02%. Nella pratica clinica, la somministrazione topica/oculare di PHMB 0,02% è considerata sicura e ben tollerata e sono stati riportati solo casi sporadici di cheratite puntata.

Fase di sviluppo: **preclinica**

Data designazione EMA: 14 novembre 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/498

sigma-tau

Nome dell'Azienda: **Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**

Nome della molecola: **Eurartesim**

Area terapeutica: Antiparassitari

Indicazioni terapeutiche: Trattamento di pazienti affetti da malaria non-complicata causata da *Plasmodium falciparum*

Patologia

La malaria è una parassitosi causata da parassiti protozoi del genere *Plasmodium*. La forma tra le più diffuse e sicuramente più pericolosa è la *Plasmodium falciparum*, con il più alto tasso di mortalità fra i soggetti infestati. Il numero di casi di malaria è cresciuto negli ultimi anni, e questa crescita trova nella resistenza ai medicinali antimalarici una delle ragioni principali.

Tipi di trattamenti disponibili

Vi sono vari farmaci per il trattamento della malaria, anche se piuttosto datati (ad esempio: chinino, cloroquina, sulfadoxo-pirimetamina, meflochina), a volte con schemi terapeutici lunghi (chinino), con effetti collaterali importanti (chinino, meflochina) o verso i quali siano emersi e diffusi negli anni ceppi resistenti (cloroquina, sulfadoxo-pirimetamina).

L'emergenza delle resistenze è da sempre considerato il problema più grave. Negli anni '70 in Cina fu per la prima volta isolato da una pianta (*Artemisia annua*) l'artemisinina. Da questa tre derivati che hanno una potentissima attività antiplasmodio, una ottima tollerabilità e a tutt'oggi non sono stati isolati ceppi di plasmodio resistenti, ma hanno una brevissima emivita (circa 1,5 ore). Dal 2006 l'OMS ha raccomandato di non produrre più farmaci basati su monoterapie dei derivati dell'artemisinina e di ritirare dal mercato quelli esistenti. La nuova strategia raccomandata è oggi basata sulle cosiddette *Artemisinin-based Combination Therapies* (ACTs), nelle quali il farmaco antimalarico è il risultato di una co-formulazione tra uno dei tre derivati dell'artemisinina con un secondo antimalarico dotato di una lunga emivita.

Le ACTs hanno minimizzato il rischio dell'insorgere di resistenze e hanno il vantaggio di offrire ai pazienti un trattamento molto semplice, in genere di soli tre giorni.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

Ogni anno nel mondo si verificano circa 243 milioni di nuovi casi, di cui 2-3 milioni sono forme gravi. La malaria causa ogni anno circa 860.000 morti e nella maggior parte dei casi le vittime sono bambini africani.

La malaria non è endemica nell'Unione Europea, tuttavia non si deve pensare che sia una patologia dei soli Paesi in via di sviluppo. Infatti l'aumentare di viaggi e migrazioni mette ogni anno circa 50-80 milioni di viaggiatori internazionali a rischio di contagio (di cui 30.000 vengono contagiati).

Le stime di incidenza qualificano quindi la malattia come orfana nell'Unione Europea e negli Stati Uniti.

Meccanismo d'azione del farmaco

L'eurartesim è una nuova ACT a base di diidroartemisinina (DHA) e piperachina fosfato (PQP) per il trattamento orale della malaria non-complicata causata da *Plasmodium falciparum*. In virtù della lunga emivita della piperachina, i pazienti curati hanno anche il vantaggio di essere protetti dal rischio di nuove infezioni per diverse settimane (5-8).

L'efficacia e la sicurezza dell'eurartesim sono state valutate in due studi clinici di fase III in Africa ed in Asia su pazienti affetti da malaria non-complicata causata da *Plasmodium falciparum*.

Fase di sviluppo: **III**

Data designazione EMA: 3 ottobre 2007

Numero designazione EMA: EU/3/07/468

Data designazione FDA: 8 gennaio 2007

Numero designazione FDA: 06-2340

sigma-tau

Nome dell'Azienda: **Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**

Nome della molecola: **Gimatecan**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento dei tumori solidi e glioma

Patologia

Il glioma è il tumore cerebrale più frequente, con prognosi altamente infausta. I pazienti con glioma possono manifestare sintomi cerebrali diversi a seconda dell'area dove il tumore si è sviluppato.

124

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento dei gliomi dipende da numerosi fattori ed include tutti gli approcci della terapia antineoplastica quali chirurgia, radioterapia e chemio/immunoterapia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza del glioma va dai 12.000 ai 15.000 nuovi casi negli Stati Uniti, e dai 15.000 ai 18.000 nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Il gimatecan è un nuovo agente citotossico lipofilo semi-sintetico appartenente alla classe delle camptotecine (CPT), attivo per via orale. Gimatecan si è dimostrato efficace in un ampio spettro di modelli sperimentali di tumore umano tra cui tumore del colon-retto, tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), tumore mammario, tumore dell'ovaio, tumore della prostata, glioma, carcinoma gastrico, osteosarcoma, neuroblastoma, melanoma e mesotelioma.

La sicurezza e l'efficacia di gimatecan sono state valutate in studi clinici di fase I e II in un numero di tumori solidi, tra cui il cancro metastatico del seno, dell'ovaio, del polmone non a piccole cellule e il glioblastoma ricorrente.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 1 dicembre 2003

Numero designazione EMA: EU/3/03/174

Data designazione FDA: 29 novembre 2002

Numero designazione FDA: 02-1616

125

sigma-tau

Nome dell'Azienda: **Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**

Nome della molecola: **Pre-targeted Antibody Guided Radio Immuno Therapy**

Area terapeutica: Antineoplastici e immunomodulatori

Indicazioni terapeutiche: Trattamento del glioma

Patologia

Il glioma è il tumore cerebrale più frequente, con prognosi altamente infausta. I pazienti con glioma possono manifestare sintomi cerebrali diversi a seconda dell'area dove il tumore si è sviluppato.

Tipi di trattamenti disponibili

Il trattamento dei gliomi dipende da numerosi fattori ed include tutti gli approcci della terapia antineoplastica quali chirurgia, radioterapia e chemio/immunoterapia.

Incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia

L'incidenza del glioma va dai 12.000 ai 15.000 nuovi casi negli Stati Uniti, e dai 15.000 ai 18.000 nell'Unione Europea.

Meccanismo d'azione del farmaco

Pre-targeted Antibody Guided Radio Immuno Therapy si basa su una somministrazione sequenziale intravenosa o locoregionale di anticorpi monoclonali biotinilati, di avidina e di ⁹⁰ittrio-biotina.

La Radio Immuno Terapia (RIT) sistemica e la *3-step* RIT loco regionale sono state valutate in studi di fase I/II in pazienti con glioma ricorrente.

Fase di sviluppo: II

Data designazione EMA: 20 ottobre 2004

Numero designazione EMA: EU/3/04/232

PROGETTI IN SVILUPPO DI MOLECOLE IN CORSO DI DESIGNAZIONE

GlaxoSmithKline

Nome della molecola: **GSK1223249**

Area terapeutica: Sistema nervoso

Indicazioni terapeutiche: Sclerosi laterale amiotrofica

Ipsen

Nome della molecola: **Mecasermina**

Area terapeutica: Ormoni non sessuali

Indicazioni terapeutiche: Deficit di accrescimento nell'IGFD primario severo

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

Nome della molecola: **Acetil-L-Carnitina**

Area terapeutica: Sistema nervoso

Indicazioni terapeutiche: Trattamento di neuropatie periferiche indotte da farmaci chemioterapici

129

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

Nome della molecola: **Propionil-L-Carnitina**

Area terapeutica: Vari

Indicazioni terapeutiche: Trattamento della malattia di La Peyronie

NOTA METODOLOGICA

L'indagine è stata svolta da Farmindustria tra aprile e giugno 2010 sulle aziende associate con progetti in sviluppo di molecole:

- che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano dall'EMA o dalla FDA e
- per le quali sia stata realizzata in Italia almeno una fase tra *discovery* e sperimentazione.

Dalla verifica degli elenchi dei farmaci designati orfani di EMA e FDA, sono state individuate 51 imprese alle quali è stata inviata la scheda predisposta per la rilevazione (v. allegato). Hanno risposto positivamente all'indagine con l'invio dei progetti 30 aziende, altre 8 hanno confermato di non possedere i requisiti stabiliti mentre le restanti 13 non hanno fornito un riscontro.

131

Attraverso la scheda di rilevazione sono state raccolte le seguenti informazioni:

- il nome dell'azienda;
- il nome della molecola;
- l'area terapeutica, secondo la Classificazione Anatomico-Terapeutica, validata dall'European Pharmaceutical Marketing Research Association, che prevede una suddivisione in 16 gruppi generali;
- le indicazioni terapeutiche;
- la descrizione della patologia per avere indicazioni sull'organo/apparato colpito, sulla causa e sulle caratteristiche della stessa;
- i diversi tipi di trattamenti disponibili per la malattia;
- l'incidenza e il numero stimato di persone affette dalla patologia;
- la descrizione del meccanismo d'azione del farmaco designato orfano, con riferimento al bersaglio molecolare e alla modalità di azione del farmaco;
- la fase di sperimentazione;
- la data e il numero di designazione da parte dell'EMA e della FDA.

Le schede sono state pubblicate in ordine alfabetico per azienda e per nome di molecola.

Nel caso di molecole con più indicazioni terapeutiche, è stata inserita una scheda per ogni indicazione.

Per le schede che presentano più fasi di sperimentazione, è stata indicata solo quella in fase più avanzata.

ALLEGATO – SCHEDA DI RILEVAZIONE FARMACI DESIGNATI ORFANI IN SVILUPPO

Nome dell'Azienda:

Nome della molecola:

Area terapeutica:

- A Apparato digerente e metabolismo
- B Sangue e organi ematopoietici
- C Apparato cardiovascolare
- D Dermatologici
- G Apparato genito-urinario e ormoni sessuali
- H Ormoni non sessuali
- J Anti-infettivi generali per uso sistemico
- K Soluzioni ospedaliere
- L Antineoplastici e immunomodulatori
- M Apparato muscolo-scheletrico
- N Sistema nervoso
- P Antiparassitari
- R Apparato respiratorio
- S Organi di senso
- T Agenti diagnostici
- V Vari (specificare)

Indicazioni terapeutiche: _____

- breve descrizione della patologia;
- tipi di trattamenti disponibili per la patologia;
- incidenza e numero stimato di persone affette dalla patologia;
- breve descrizione del meccanismo d'azione del farmaco designato orfano.

Fase di sviluppo: discovery

preclinica

se clinica: I II III

Data designazione EMA:

Numero designazione EMA:

Data designazione FDA:

Numero designazione FDA:

INDICE ANALITICO PER NOME DELLA MOLECOLA

	pag.
Abagovomab	80
Abio 05/01	4
Acetil-L-Carnitina	129
Acido carglumico	114
Alefacept	10
Ambrisentan	62
Amrubicina	22
Ataluren	50
ATI355	88
Azacitidina	24
Aztreonam lisina	60
Brostallicina	84
Caffeina citrato	36
Canakinumab	90
Ciclosporina	6
Defibrotide	46, 48
Eliglustat	52
Eltrombopag	64
Enzastaurin	44
Epitelio corneale umano autologo espanso ex-vivo e contenente cellule staminali	38
Eurartesim	122
Everolimus	92
Evoltra	54
Fattore XIII ricombinante di umano	110
Fingolimod	94
GC1008	56
Gimatecan	124
Givinostat	72, 74

	pag.
GSK1223249	129
GSK2402968	66
Haemocomplettan	40
LDE225B	96
Lenalidomide	26, 28, 30, 32
Levodopa/Carbidopa	2
Mecasermina	129
Mepolizumab	68
Midostaurin	98
Mozobil	58
Nemorubicina cloridato	86
Nilotinib	100
136 Octocog alfa	14
Ofatumumab	70
Panobinostat	102, 104
Pasireotide	106, 108
Plasminogeno umano	78
Poliesametilenebiguanide	120
Pomalidomide	34
Pre-targeted Antibody Guided Radio Immuno Therapy	126
Propionil-L-Carnitina	129
Reparixin	42
Riociguat	16
Romiplostim	8
Sabarubicina cloridato	82
Sildenafil	116
Siltuximab	76
Sodio butirrato	118
Sorafenib tosilato	18, 20
Teduglutide	112
Vandetanib	12

INDICE ANALITICO PER AREA TERAPEUTICA

	pag.
Antineoplastici e immunomodulatori	4, 10, 12, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 44, 54, 56, 70, 74, 76, 80, 82, 84, 86, 92, 96, 98, 100, 102, 104, 124, 126
Antiparassitari	122
Apparato cardiovascolare	16, 62
Apparato digerente e metabolismo	42, 50, 52, 112, 114, 118
Apparato muscolo-scheletrico	66, 72, 90
Apparato respiratorio	50, 60, 116
Organi di senso	38, 78, 120
Ormoni non sessuali	106, 108, 129
Sangue e organi ematopoietici	8, 14, 40, 46, 48, 58, 64, 68, 110
Sistema nervoso	2, 36, 88, 94, 129
Vari	6, 129