



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

**Malattie Rare e Disabilità  
"Siamo Rari Ma Tanti"**

**Seconda Giornata Europea sulle Malattie Rare**

**La Fondazione per la Ricerca Farmacologica  
'Gianni Benzi' & le Malattie Rare**

*Prof. Vittorio Silano,  
Chairman of the Scientific Committee*

*Associazione "Giuseppe Dossetti: i Valori" ONLUS 'Sviluppo e Tutela dei Diritti']*

*ROMA, 27 Febbraio 2009*

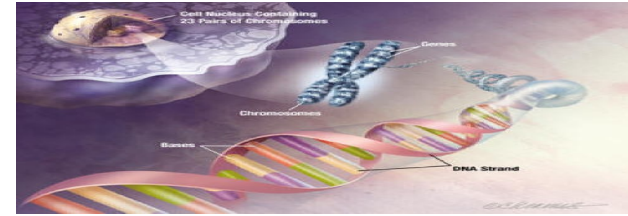
Sede Legale:  
Via Abate Eustasio, 30  
70010 Valenzano (BA)  
Tel./Fax [+39] 080.4674084

Sede Operativa:  
Dipartimento Farmacobiologico, Facoltà di Farmacia,  
Università di Bari, Campus Via Orabona 4 70125 Bari  
Tel./Fax: [+39] 080.5442245/2801

Istanza di riconoscimento della personalità  
giuridica presentata alla Prefettura di Bari  
in data 1.2.08  
Codice Fiscale n° 93347800729



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS



La Fondazione Gianni Benzi ha lo scopo di contribuire al progresso della ricerca biologica e farmacologica nei campi in cui maggiore è stato l'impegno del Prof. Gianmartino Benzi.

Come membro del Board dell'EMEA e del COMP i principali campi di attività sono stati (e restano per la Fondazione):

- lo sviluppo di farmaci innovativi
- la disponibilità di farmaci orfani
- lo sviluppo di farmaci per la pediatria
- la sicurezza e la lotta al maluso dei farmaci



## Farmaci Innovativi: quale definizione

**'La definizione di 'Innovatività' non può essere slegata dalla definizione di 'Valore Terapeutico' delle nuove sostanze.**

**Sono Innovativi :**

- a) I nuovi trattamenti per patologie finora non trattate;
- b) I nuovi trattamenti che apportano
  - un aumento significativo dell'attesa di vita;
  - una significativa riduzione delle disabilità;
  - una significativa riduzione degli eventi avversi ed esiti;
  - un significativo miglioramento delle modalità di assunzione.

**'Medicinal Products and Public Health'**  
***Lisbona 11-12 aprile 2000***



## Farmaci Innovativi: a favore di chi?

### Objectives set out in the EMEA Road Map

#### *1- Timely access to safe and effective innovative medicines*

The EMEA must strive for further gains in the operating efficiency of the centralised procedure, without compromising the quality of the assessment process that assures the safety of medicines reaching the market. **Patients suffering from severe or life-threatening conditions in particular will benefit from timely access to innovative medicinal products.**

#### *2- Access to Information*

The EMEA will follow up on initiatives agreed with the European Commission to improve access to information and enhance the Agency's profile in the outside world as an approachable, informative and transparent organization.



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA

**GIANNI BENZI**

ODLUS

## Measures set up by European Commission

*Provide special rules for innovative medicines, technologies and therapies approval:*

**Orphan drug regulation (2000)**

**Paediatric Regulation (2006)**

**Advanced Therapies (2008)**



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA

**GIANNI BENZI**

ODLUS

## Orphan drug regulation

“...i pazienti colpiti da affezioni rare dovrebbero aver diritto ad un trattamento qualitativamente uguale a quello riservato agli altri pazienti;

occorre quindi promuovere la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di adeguati medicinali da parte dell'industria farmaceutica...”



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA

**GIANNI BENZI**

ODLUS

## Orphan drug regulation

Istituisce una procedura per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano

Offre incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati

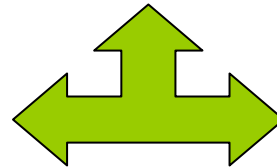
# Orphan drug regulation

## 1° CRITERIO

**Prevalenza  
< 5 casi su 10000**

*o alternativamente*

**Scarso ritorno  
economico investimenti**



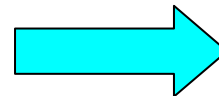
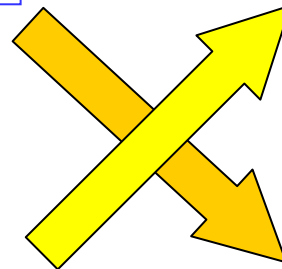
## 2° CRITERIO

**Mancanza di altri  
metodi soddisfacenti**

*o alternativamente*

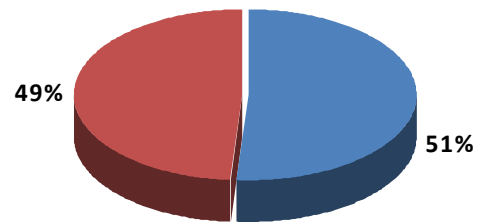
**Significant benefit  
apportato ai pazienti**

- migliore efficacia?
- migliore profilo di sicurezza?
- Major Contribution to Patient Care?

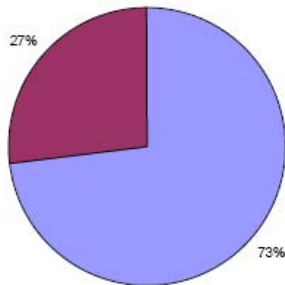




FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS



■ Pediatrici  
■ Non pediatrici



■ Applications for orphan medicines with a PIP proposed  
■ Applications for orphan medicines with a full waiver requested

## Farmaci orfani: disponibilità Popolazione pediatrica

*I farmaci pediatrici sono  
due volte orfani.*

- a) La maggioranza delle malattie rare sono malattie pediatriche
- b) Anche i farmaci per le malattie rare pediatriche spesso non sono autorizzati per il bambino



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA

**GIANNI BENZI**

ODLUS

## Advanced Therapies

### Prodotti per terapie avanzate Definizione

I prodotti per terapie avanzate sono medicinali ‘biologici’ atti a trattare o a prevenire malattie negli esseri umani e che possano essere utilizzati o somministrati ad esseri umani al fine di ristabilire, correggere o modificare funzioni fisiologiche con un’azione principalmente farmacologica, immunologica o metabolica.

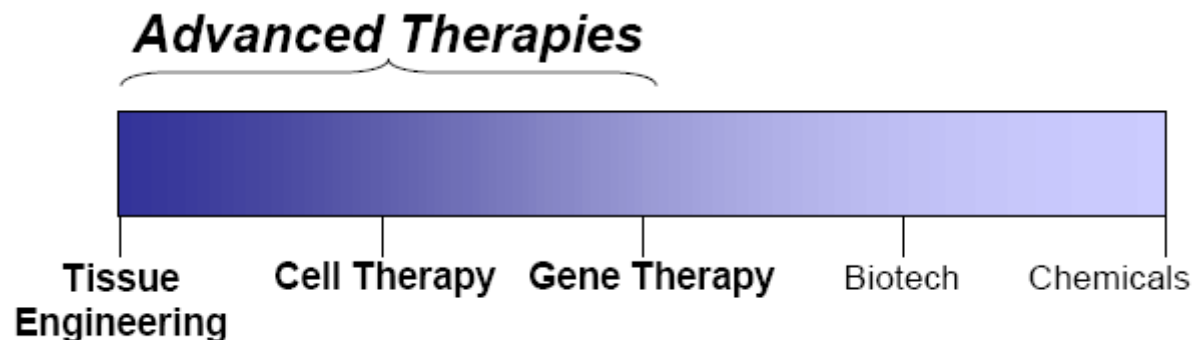
Hanno un grande potenziale per i portatori di malattie rare: tra le prime applicazioni c’è già la distrofia muscolare progressiva.



## Advanced Therapies – What do we mean?

Medicinal products based on

- Genes : gene therapy
- Cells: cell therapy
- Tissues : tissue engineering





FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## Attività della Fondazione 'G. Benzi' nel settore delle Malattie Rare

### Farmaci Innovativi

Database dei Farmaci  
Orfani

On-line Library delle  
ricerche su farmaci  
orfani

Progetti di Ricerca:  
borse di studio  
premi di ricerca

### Formazione

#### I° Foreseight Training Course

**Topic I:** Procedura  
Centralizzata Europea

**Topic II:** Regolamento per i  
Farmaci Pediatrici

#### II° Foreseight Training Course

**Topic I:** Il Regolamento  
Europeo per i Farmaci  
Orfani

**Topic II:** Regolamento per le  
Advanced Therapy



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## **PROMOZIONE**

**Attività per favorire lo sviluppo di farmaci innovativi e di interesse sociale**

**Database dei Farmaci Orfani (Eu-Orphan)**

**On-line Library delle ricerche su farmaci orfani**

**Progetti di Ricerca (borse o premi di ricerca)**



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## What is EuOrphan

un Database inizialmente finanziato dall'Unione Europea che raccoglie informazioni relative ai farmaci orfani designati e approvati in Europa in Canada e negli USA, presentate anche sotto forma di reports e valutazioni economiche e statistiche di facile accesso al pubblico.



## EuOrphan objectives

- ❖ ethic : availability of information ultimately improves the health of individuals
- ❖ product: the deployment of a self-sustained service in a critical health care area
- ❖ public health : to ultimately support EU legislation encouraging commercial companies to bring orphan medicines to the market



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## The Partners

### Italy

- CVBF
- Softeco
- Istituto Superiore Sanità
- Fondazione “L. Giambrone” per la cura della talassemia
- Scuola Europea Medicina Generale (SEMG)
- UNIAMO

### Spain

- Universidad Barcelona
- Fund. Para Cooperaciòn y Salud Internacional Carlos III

### Sweden

- Karolinska Institutet

### Belgium

- Confederation EU Specialist in Paediatrics (CESP)

### Lithuania

- Vilnius University

EuOrphan – eTen  
510774 - 2003/C 118/19



1994 MAGELLAN GeographixSM Santa Barbara, CA (800) 929-4627



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## What is the LIBRARY

- *On-line Library raccoglie e distribuisce informazioni selezionate su categorie di farmaci e singole molecole in sviluppo*
- *Examples*
  - *ATC-Blood Categories*
  - *Idebenone (distrofia muscolare)*





## Orphan Drug: risultati in Eu-Orphan

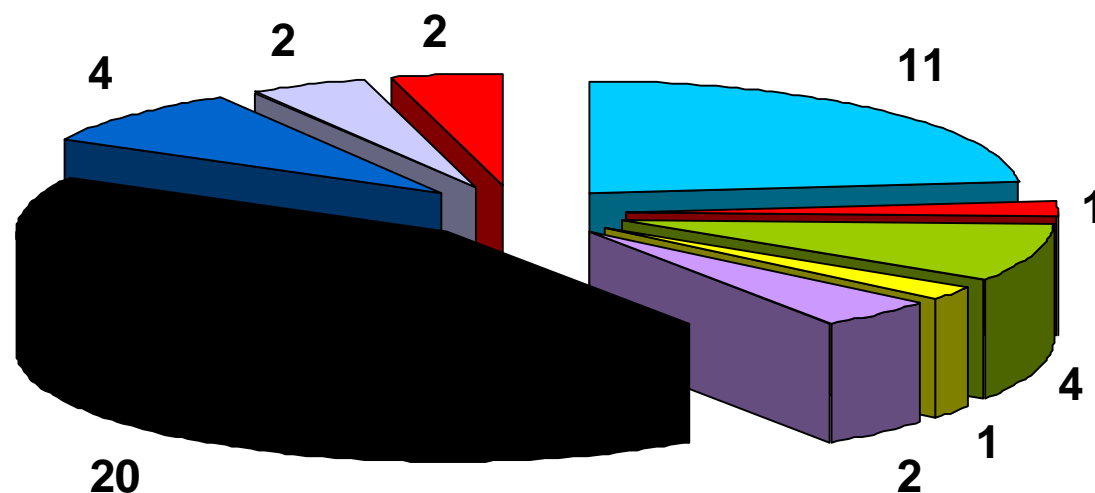
- ❖ *1983 USA - ORPHAN DRUG ACT*
- ❖ *2000 Europe - Reg. n.141/2000/EC*

	Designation	Approval (PA)	Approv./ Design.
<b>EU</b>	<b>584</b>	<b>52 (47)</b>	<b>9%</b>
<b>USA</b>	<b>1855</b>	<b>325 (260)</b>	<b>17%</b>



## Risultati in Eu-Orphan

47 authorised orphan drugs - ATC distribution (update 2008)



- A-APP. GASTROINTESTINALE E METABOLISMO
- B- SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI
- C-SISTEMA CARDIOVASCOLARE
- G-SISTEMA GENITO-URINARIO ED ORMONI SESSUALI
- H-PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCLUSI GLI ORMONI SESSUALI
- L-FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI
- N-SISTEMA NERVOSO
- V-VARI
- Pending



# ORPHAN DRUGS: BLOOD- ATC

Active substance	Orphan condition	Europe	USA
Iloprost	<b>Primary pulmonary hypertension</b>	✓	✓
Alpha 1-antitrypsin	<b>Alpha-1-proteinase inhibitor deficiency</b>		✓
Anagrelide hydrochloride	<b>Essential thrombocythaemia</b>		✓
Antihemophilic factor (human)	<b>Von Willebrand's disease</b>		✓
Antihemophilic factor (recombinant)	<b>Haemophilia A</b>	✓	✓
Antihemophilic factor (recombinant)	<b>Hemorrhagic episodes</b>	✓	✓
Antihemophilic factor/von Willebrand factor complex	<b>Haemophilia A</b>		✓
Antithrombin III (human)	<b>Congenital antithrombin III deficiency</b>		✓
Antithrombin III (human)	<b>Hereditary antithrombin III deficiency</b>		✓
Aprotinin	<b>Cardiopulmonary bypass</b>	✓	✓
Coagulation Factor IX	<b>Haemophilia B</b>		✓

**Su richiesta di Ass. Piera Cutino e Fondazione Giambrone**



## Oral chelators designated as orphans in Europe and USA

	Orphan indication	Sponsor	Agency
<b>4,5-dihydro-2-(2,4-dihydroxyphe nyl)-4- methylthiazol e-4(S)- carboxylic acid</b>	Treatment of chronic iron overload requiring chelation therapy	Genzyme Europe B.V.	<b>EMEA</b>
<b>Deferitrin</b>	Treatment of iron overload	Genzyme Corporation (MA, Kendall Street)	<b>FDA</b>



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## Library: the first registered gene-therapy at FDA

	Orphan indication	Sponsor	Agency
<b>Lentiviral vector encoded with a human beta-globin gene plasmid</b>	Treatment of beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia	Errant Gene Therapeutics, LLC	FDA



## Library: IDEBENONE per la Distrofia Muscolare Progressiva

	DATA	REFERENZE	SINTESI
DESIGNAZIONE	<a href="#">FDA 16/02/07</a>		
	EMA 20/03/07	EMA/COMP/466948/2006	L'idebenone sembra avere un effetto antiossidante, e di conseguenza previene il danno cellulare. Gli effetti dell'idebenone sono stati valutati in modelli sperimentali, e trials clinici in pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne sono in corso.
STUDI SCIENTIFICI RILEVANTI	Ott 2005-Ago 2007	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00654784?term=idebenone+duchenne&amp;rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00654784?term=idebenone+duchenne&amp;rank=2</a>	L'obiettivo di questo studio di fase II è valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'idebenone in ragazzi di 8 – 16 anni con disfunzione cardiaca associata a DMD
	Set 2008 termine stimato: Feb 2011	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00758225?term=idebenone+duchenne&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00758225?term=idebenone+duchenne&amp;rank=1</a>	L'obiettivo scientifico di questo studio di fase II è monitorare la sicurezza e la tollerabilità dell'idebenone a lungo termine in pazienti con DMD. Inoltre, sarà valutato l'effetto a lungo termine sulle funzioni respiratoria, cardiaca e motoria, e sulla forza/funzione del muscolo scheletrico.
	Gennaio 2009	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784063?ordinalpos=3&amp;itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784063?ordinalpos=3&amp;itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum</a> (Buyse et al., 2009)	Il trattamento con idebenone presintomatico e a lungo termine è risultato cardioprotettivo, riduce l'infiammazione cardiaca e la fibrosi, e migliora la performance della corsa volontaria nei topi mdx distrofina-deficienti.
APPROVAZIONE			



FONDAZIONE  
PER LA RICERCA FARMACOLOGICA  
**GIANNI BENZI**  
ONLUS

## Library: IDEBENONE per la Distrofia Muscolare Progressiva

- Eur Heart J. 2009 Jan;30(1):116-24. Epub 2008 Sep 10. Links
- **Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance.**
- [Buyse GM](#), [Van der Mieren G](#), [Erb M](#), [D'hooge J](#), [Herijgers P](#), [Verbeken E](#), [Jara A](#), [Van Den Bergh A](#), [Mertens L](#), [Courdier-Fruh I](#), [Barzaghi P](#), [Meier T](#).
- **CONCLUSION:** We have identified a novel potential therapeutic strategy for human DMD, as SNT-MC17/idebenone was cardioprotective and improved exercise performance in the dystrophin-deficient mdx mouse. Our data also illustrate that the mdx mouse provides unique opportunities for long-term controlled prehuman therapeutic studies..