ALLERGAN S.p.A.

Le Malattie rare in oftalmologia:dalla conoscenza del bisogno all'innovazione

Associazione Dossetti

Dr. Stefano Reggio
Direttore Scientifico e Relazioni istituzionali
Allergan S.p.A.

Roma, 3 dicembre 2008

Come orientare la ricerca

- Malattie rare (caratteristiche eziologiche e cliniche,dati epidemiologici,prevalenza territoriale)
- Unmet medical needs o malattia orfane (sindromi correlate)
- Rapporto domanda/offerta
- Innovazione tecnologica
- Innovazione farmacologica
- Innovazione terapeutica
- Nuove indicazioni di prodotti già esistenti

Definizione del tema

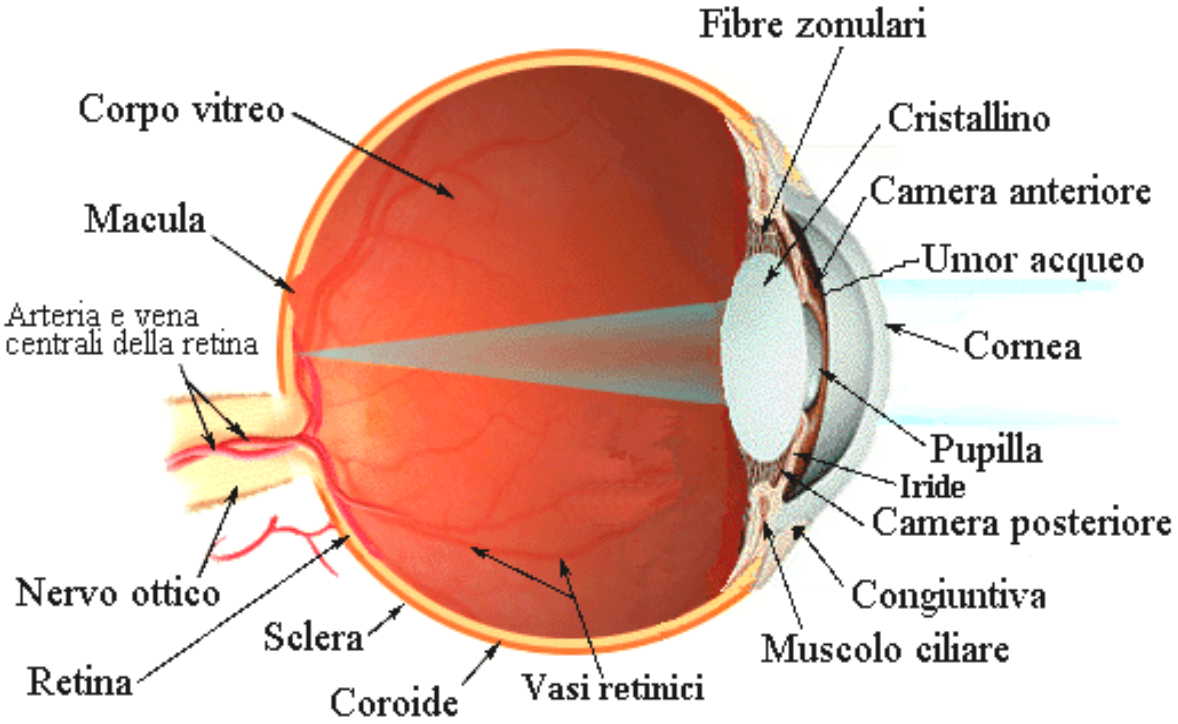
- Le malattie rare rappresentano di frequente sindromi complesse (S. di Beçhet,Pemfigoide cicatriziale,ecc.)

- Le malattie rare rappresentano un settore fondamentale alla identificazione di tali bisogni, sia per la intrinseca specificità che focalizza l'attenzione su di esse in quanto rare, sia perchè di frequente si tratta di sindromi complesse, dove alcune manifestazioni sono comuni anche a patologie non rare
- attraverso questa reciprocità può esistere la possibilità di offrire opportunità terapeutiche più ampie.
- Non sempre la soluzione dei problemi è legata alla innovazione tecnologica,ma spesso anche alla individuazione di nuove caratteristiche terapeutiche di farmaci noti
- Lo sviluppo clinico in condizioni standard è lungo ed oneroso: tempo medio di realizzazione circa 10 anni

Malattie rare in oftalmologia

- Questo concetto è particolarmente importante in oftalmologia dove esistono, oltre a malattie rare specifiche, anche manifestazioni oculari in sindromi rare, in alcuni casi sottovalutate, con elevati rischi di compromissione d'organo.
- In molti casi il trattamento farmacologico appare problematico, e può essere efficace solo adattando la via di somministrazione.
- Qui non sempre, la soluzione dei problemi è legata alla innovazione farmacologica propriamente detta, ma spesso anche alla individuazione di nuove caratteristiche terapeutiche di farmaci noti
- Il loro utilizzo attraverso forme farmaceutiche diverse (innovazione tecnologica) che ne consentono nuove vie di somministrazione e rilascio dei principi attivi

La struttura dell'occhio



L’occhio un complesso funzionale particolare

- Il trattamento farmacologico oftalmologia , classicamente, presenta peculiarità di specifiche vie di somministrazione:

a) la via **topica**

b) la via **endovitreale**, attraverso le quali si ottengono effetti terapeutici di frequente superiori alla via sistemica con una significativa riduzione di effetti indesiderati.

c) l’occhio è una struttura parzialmente separata in condizioni normali dal sistema immunitario, di conseguenza è soggetto ad aggressioni **autoimmuni** che costituiscono di frequente la causa determinante di molte malattie oftalmiche,alcune classificate come rare.

La Sindrome di Sjogren

- Una malattia infiammatoria di natura autoimmune
- Provoca principalmente una ridotta produzione di lacrime e di saliva e quindi la secchezza della bocca e degli occhi con conseguente cheratite cronica, opacità corneali e di alterazioni del visus.
- La sindrome di Sjögren è una malattia cronica complessa: possono essere coinvolti i reni (acidosi tubulare renale, diabete insipido nefrogeno), i polmoni (fibrosi interstiziale), i muscoli (miosite) il sistema nervoso.
- Riguardo alle manifestazioni oculari la terapia è ad oggi di tipo sintomatico, consiste prevalentemente nell'uso di lacrime artificiali (particolari colliri che proteggono l'occhio dalle possibili complicanze della secchezza)

Il Pemfigoide Cicatriziale

- Malattia rara autoimmune, in cui il legame di anticorpi contro la membrana basale congiuntivale provoca una congiuntivite, cheratite secca, neovascolarizzazione corneale, opacizzazione e cheratinizzazione fino alla cecità.
- Ad oggi le lacrime artificiali possono aumentare il benessere del paziente e ridurre il rischio di infezioni oculari
- l'immunosoppressione sistemica con dapsone o ciclofosfamide è indicata nel caso di cicatrizzazione progressiva o di opacizzazione corneale.
- Colpire la causa in loco, cioè la risposta immune, per mezzo di farmaci immunosoppressori **ad azione topica** può invece concorrere a trasformare un effetto palliativo in un'effetto terapeutico

La Sindrome di Bechet

- anch'essa di origine autoimmune, consiste in una vasculite diffusa con la presenza principale di uveiti, ulcere ed alterazioni renali,
- ad oggi trattata con modesti risultati con steroidi ed immuno soppressori per via sistemica.
- Il trattamento dell'uveite,sua manifestazione oculare, comporta una progressiva ipovisione fino alla cecità e non risponde adeguatamente al trattamento sistemico.
- Una terapia causale può essere effettuata in modo nuovo attraverso l'utilizzo topico della ciclosporina A sotto forma di collirio per le cheratocongiuntiviti e uveiti localizzate al segmento anteriore dell'occhio, oppure degli steroidi per somministrazione intravitreale a rilascio controllato per le uveiti posteriori.
- Questo approccio terapeutico non è ancora presente in Italia per la ciclosporina A ed in fase di ricerca clinica per la somministrazione intravitreale, costituirebbe di fatto un'innovazione senza per questo identificare nuovi farmaci, ma solo modificando la via di somministrazione

ALLERGAN S.p.A.

Innovative Drug Delivery Technology





Dr. Reggio Stefano-Roma 3
dicembre 2008

Conclusioni

- Queste informazioni non possono esaurire un tema molto articolato come quello delle malattie rare in oftalmologia,
- Queste sono numerose sia come patologie a sé stanti coinvolgendo solamente varie strutture dell'occhio (es la cornea: quale S. di Cogan o cheratite interstiziale, la congiuntiva: congiuntivite lignea, o il nervo ottico: neuropatia di Leber),
- sia che come parte di sindromi complesse coinvolgendo più organi .
- Il nostro l'obiettivo è quello di evidenziare il fatto che in questo settore risultati terapeutici specifici possono essere raggiunti con relativa facilità:
- Si auspica dove possibile un iter regolatorio semplificato che ai fini registrativi tenga conto di quanto scientificamente noto nonché delle necessità di dare rapidamente terapie causali e non solo sintomatiche a pazienti affetti da tali patologie

MALATTIE RARE E DISABILITÀ

“Siamo Rari… ma Tanti”

Mercoledì 3 dicembre 2008, ore 08:30 – 16:30

COMUNE DI ROMA - PALAZZO SENATORIO
Aula Giulio Cesare
Piazza del Campidoglio, Roma

LE MALATTIE RARE IN OFTALMOLOGIA, DALLA CONOSCENZA DEL BISOGNO ALL'INNOVAZIONE

Dott. Stefano Reggio
Direttore Scientifico e delle Relazioni Istituzionali, Allergan S.p.A.

Nell’era della globalizzazione e nell’ultimo decennio in particolare, la ricerca farmaceutica si è fortemente orientata verso l’innovazione.

Questo concetto sottende molteplici interpretazioni con il comune denominatore di migliorare l’efficienza e la qualità delle cure: si spazia dall’innovazione tecnologica a quella terapeutica, ma l’innovazione deve essere guidata in principio dai cosiddetti “unmet medical needs” (bisogni terapeutici insoddisfatti), dove esiste cioè la necessità di fornire ai pazienti un supporto terapeutico al momento inesistente o inadeguato, con l’obiettivo massimo ove possibile di ottenere la risoluzione della patologia oppure il controllo dell’evoluzione e dei sintomi.

Le malattie rare rappresentano un settore fondamentale alla identificazione di tali bisogni, sia per la intrinseca specificità che focalizza l’attenzione su di esse in quanto rare, sia perché di frequente si tratta di sindromi complesse, dove alcune manifestazioni sono comuni anche a patologie non rare e pertanto attraverso questa reciprocità può esistere la possibilità di offrire opportunità terapeutiche più ampie.

Questo concetto è particolarmente importante in oftalmologia dove esistono, oltre a malattie rare specifiche, anche manifestazioni oculari in sindromi rare, in alcuni casi sottovalutate, con elevati rischi di compromissione d’organo.

In molti casi il trattamento farmacologico appare problematico, e può essere efficace solo adattando la via di somministrazione.

Qui non sempre, la soluzione dei problemi è legata alla innovazione farmacologica propriamente detta, ma spesso anche alla individuazione di nuove caratteristiche terapeutiche di farmaci noti e il loro utilizzo attraverso forme farmaceutiche diverse (innovazione tecnologica) che ne consentono nuove vie di somministrazione e rilascio dei principi attivi.

L’individuazione o la conferma attraverso la ricerca di nuove opportunità terapeutiche è una forma di innovazione, anche se non necessariamente legata ad una nuova entità chimica o biologica.

A tale proposito si possono citare due esempi legati a malattie o sindromi rare in oftalmologia che, classicamente, presentano la peculiarità di specifiche vie di somministrazione: la via topica e la via endovitreale, attraverso le quali si ottengono effetti terapeutici di frequente superiori alla via sistemica con una significativa riduzione di effetti indesiderati. Inoltre l'occhio è una struttura parzialmente separata in condizioni normali dal sistema immunitario, di conseguenza è soggetto ad aggressioni autoimmuni che costituiscono di frequente la causa determinante di molte malattie oftalmiche classificate come rare.

E' interessante citare a questo proposito **la sindrome di Sjögren**, una malattia infiammatoria di natura autoimmune, che provoca principalmente una ridotta produzione di lacrime e di saliva e quindi la secchezza della bocca e degli occhi con conseguente cheratite cronica, opacità corneali e di alterazioni del visus. La sindrome di Sjögren è una malattia cronica complessa: possono essere coinvolti i reni (acidosi tubulare renale, diabete insipido nefrogeno), i polmoni (fibrosi interstiziale), i muscoli (miosite) il sistema nervoso.
Riguardo alle manifestazioni oculari la terapia è ad oggi di tipo sintomatico, consiste prevalentemente nell'uso di lacrime artificiali (particolari colliri che proteggono l'occhio dalle possibili complicanze della secchezza) e sostituti della saliva (in forma si spray o gel). Analogamente si può citare il **Pemfigoide Cicatriziale**, una malattia autoimmune, in cui il legame di anticorpi contro la membrana basale congiuntivale provoca una congiuntivite, cheratite secca, neovascolarizzazione corneale, opacizzazione e cheratinizzazione fino alla cecità. Ad oggi le lacrime artificiali possono aumentare il benessere del paziente e ridurre il rischio di infezioni oculari. Ma l'immunosoppressione sistemica con dapsone o ciclofosfamide è indicata nel caso di cicatrizzazione progressiva o di opacizzazione corneale. Colpire la causa in loco, cioè la risposta immune, per mezzo di farmaci immunosoppressori ad azione topica può invece concorrere a trasformare un effetto palliativo in uneffetto terapeutico. Analogamente nel caso delle malattie rare con manifestazioni oculari importanti si può citare la **Sindrome di Bechet**, anch'essa di origine autoimmune, che consiste in una vasculite diffusa con la presenza principale di uveiti, ulcere ed alterazioni renali, ad oggi trattata con modesti risultati con steroidi ed immuno soppressori per via sistemica: Il trattamento dell'uveite, comporta una progressiva ipovisione fino alla cecità e non risponde adeguatamente al trattamento sistemico. Una terapia causale può essere effettuata in modo nuovo attraverso l'utilizzo topico della ciclosporina A sotto forma di collirio per le cheratocongiuntiviti e uveiti localizzate al segmento anteriore dell'occhio, oppure degli steroidi per somministrazione intravitreale a rilascio controllato per le uveiti posteriori. Questo approccio terapeutico non è ancora presente in Italia per la ciclosporina ed in fase di ricerca clinica per la somministrazione intravitreale, costituirebbe di fatto un'innovazione senza per questo identificare nuovi farmaci, ma solo modificando la via di somministrazione. Da notare che l'uveite come tale può esistere da sola e non appartiene solo alla Sindrome di Bechet, ma è una malattia non considerata tra quelle rare, tuttavia mancante di un approccio terapeutico efficace.

Queste informazioni non possono esaurire un tema molto articolato come quello delle malattie rare in oftalmologia, che sono numerose sia come patologie a sé stanti coinvolgendo solamente varie strutture dell'occhio (es. la cornea: quale Sindrome di Cogan o cheratite interstiziale, la congiuntiva: congiuntivite lignea, o il nervo ottico: neuropatia di Leber), sia che come parte di sindromi complesse quali quelle sopraccitate, ma hanno l'obiettivo di evidenziare il fatto che in questo settore risultati terapeutici specifici possono essere raggiunti con relativa facilità, anche attraverso un iter regolatorio semplificato che ai fini registrativi tenga conto di quanto scientificamente noto nonché delle necessità dei pazienti affetti da tali patologie.