Il Caso Talidomide

Mario G. Levrero
Direttore Generale
Pharmion S.r.l.

Convegno:
Malattie Rare e Disabilità

Roma,1 Dicembre 2006

Il Caso Talidomide – Sintesi *ad oggi*

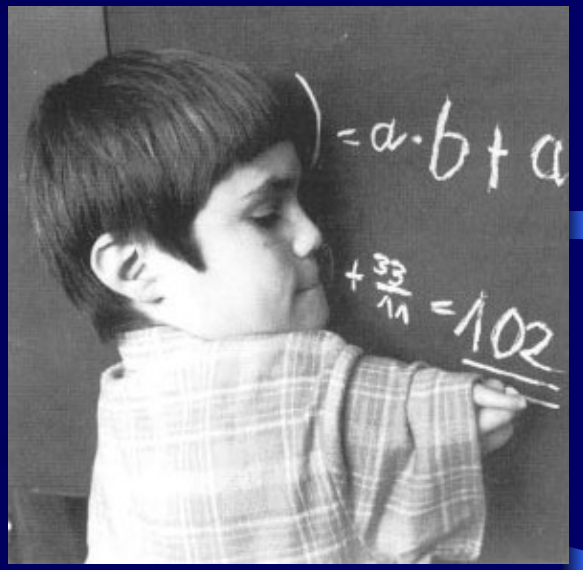
- Da “farmaco maledetto” a nuova opportunità terapeutica nel Mieloma, la sola con guadagno in termini di sopravvivenza
- Da farmaco “bandito dal commercio” a disponibile anche su internet e acquistabile via commercio elettronico
- Da fattore scatenante la nascita della attuale “Farmacosorveglianza” a promotore dello sviluppo dei moderni sistemi per la di sicurezza dei farmaci: I Programmi di “Risk Management”

- In sintesi: un esempio di farmaco di utilità anche per *“Malattie Rare”*
  - di efficacia significativa
  - ***oggi*** anche disponibile con livelli di sicurezza di avanguardia e ”ultima generazione”: Risk Management Programme, oltre che standard di qualità (GCP/GMP)

Il Caso Talidomide – Una sintesi ad oggi

- La Storia

- 1954 – Talidomide viene sintetizzata per la prima volta in Germania da Grünenthal



- 25 Dicembre 1956 – Stolberg (West Germany) nasce la prima bambina priva di entrambi gli arti superiori
- 1 Ottobre 1957 – Talidomide viene commercializzata in Germania
- 16 Novembre 1961 – Dopo ***4 anni e mezzo*** Talidomide Grünenthal viene ritirata dal mercato

McBride WG.
Thalidomide and congenital abnormalities.
Lancet 1961;2:1358.

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (' Distaval ') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales. W. G. MCBRIDE.

*** In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to " reports from two overseas sources possibly associating thalidomide (' Distaval ') with harmful effects on the fœtus in early pregnancy ". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

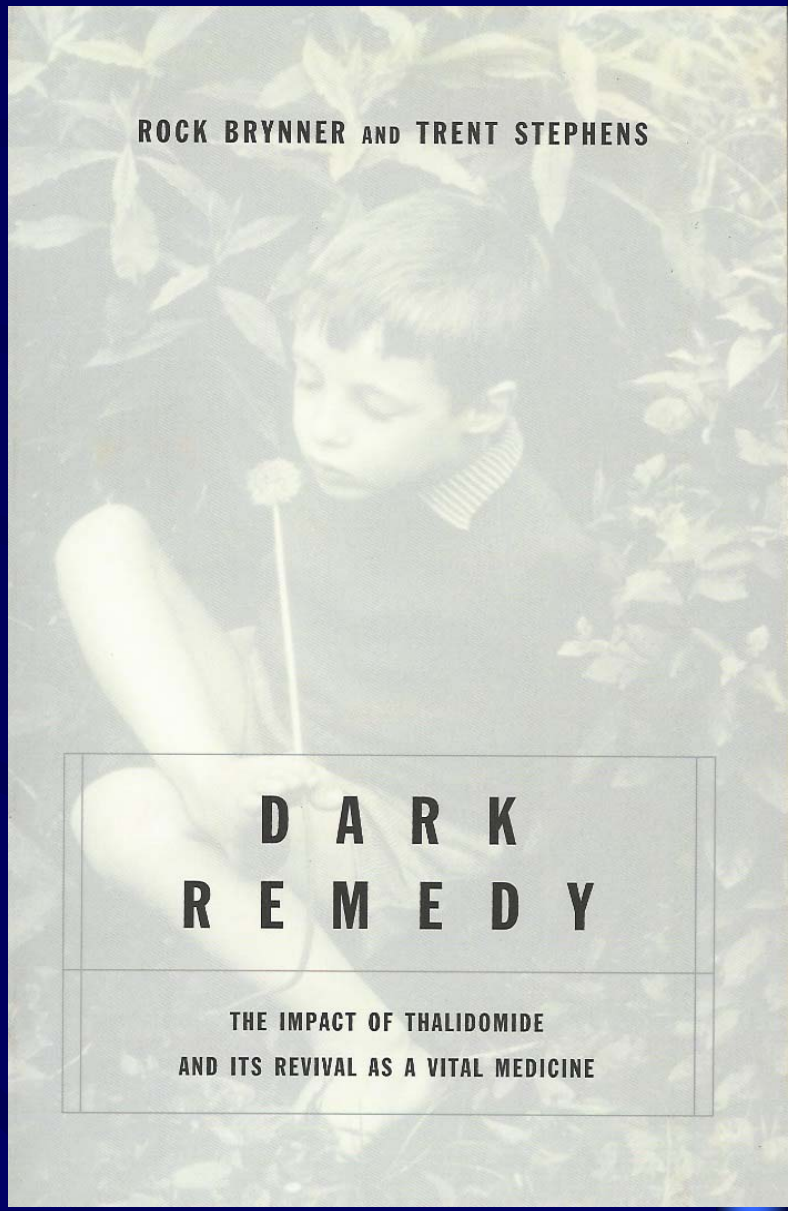
Le Vittime di Talidomie

In (stime 2001):

- *8.000 -12.000* bambini focomelici in Europa, Australia, Canada e “ROW” (*)

- *5.000* vittime della talidomide sopravvissute

(*)Talidomide non fu mai commercializzato in USA!



Ma la talidomide… **non scomparirà *mai !***

- 1965: un dermatologo israeliano, Sheskin, dimostra l'efficacia nell' Eritema Nodoso Lepromatoso (ENL)
- Anni '80 si evidenzia l'efficacia nel trattamento di altre malattie che causano lesioni ed ulcerazioni incluso quelle legate alla HIV
- Anni '90 inizia a svilupparsi negli USA un diffuso "black market" del farmaco
- 1994 Vacca e coll. dimostrano il ruolo di Talidomide in oncologia come potenziale inibitore dell' angiogenesi.
- **1998: la FDA approva Thalidomide nell' ENL imponendo il rispetto del Risk Management Programme denominato S.T.E.P.S**.

Il Caso Talidomide – Una sintesi ad oggi

- La Sicurezza:

La "*Tolleranza Zero*" dell'FDA verso Talidomide

FDA U.S. Food and Drug Administration — Department of Health and Human Services

1998

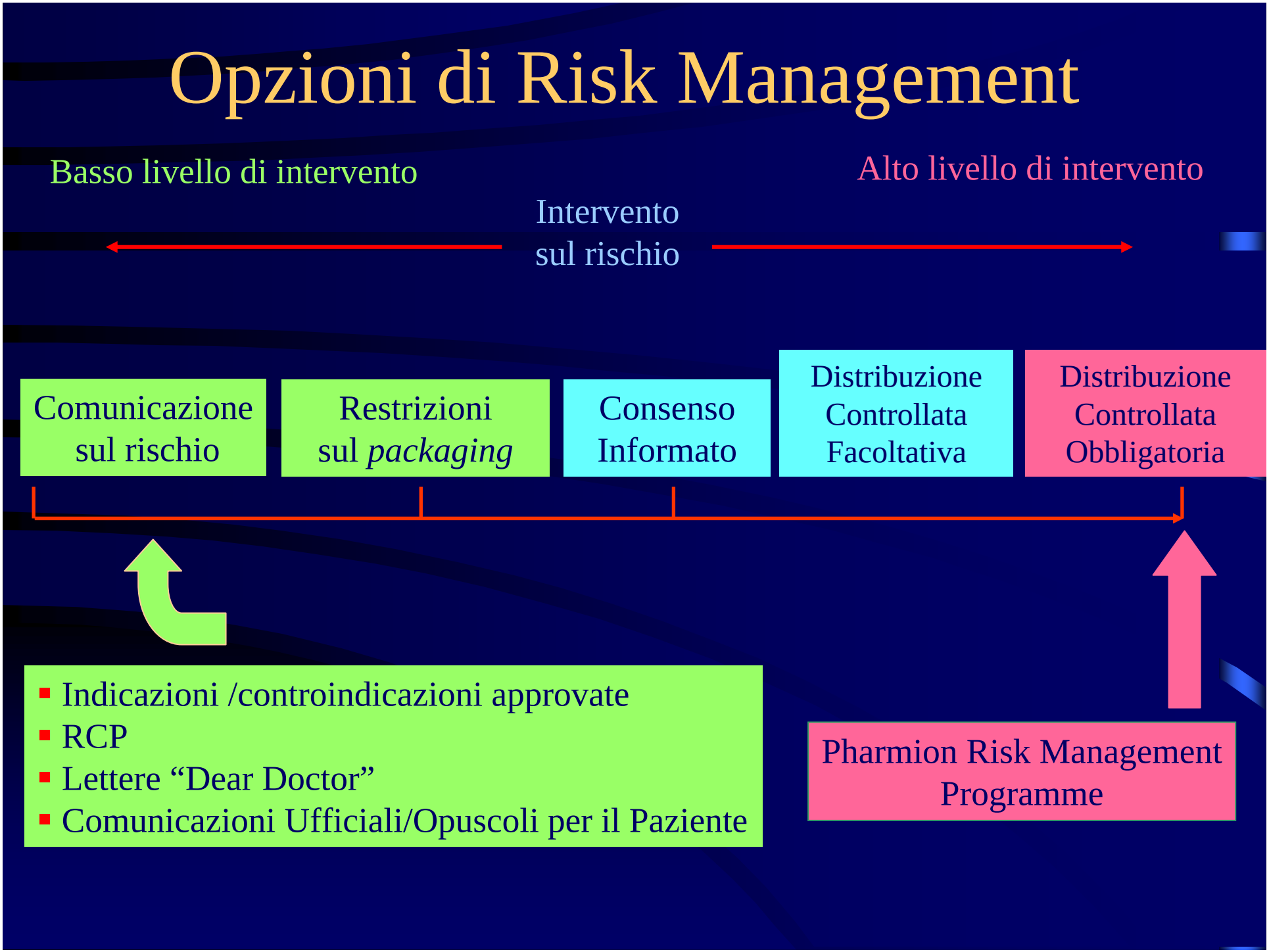
Celgene

Outsourcing

STEPS
Risk Management Programme

Clinici, Farmacisti e Pazienti

Opzioni di Risk Management



Dati S.T.E.P.S. in US

- Dal 1998: oltre 100.000 pazienti trattati in US attraverso il sistema STEPS® di Celgene

- Ad oggi nessun caso riportato di esposizione alla talidomide di una donna potenzialmente fertile

Talidomide e “Malattie Rare”

Risultati terapeutici significativi nel trattamento di:

- Sarcoma di Kaposi in HIV
- Prevenzione della reazione di rigetto da trapianto (Graft Versus Host Disease)
- Mielofibrosi
- Complicanze Dermatologiche di Malattie diverse (Lupus; Malattia di Bechet; Sarcoidosi, NHL)
- Malattie Dermatologiche (Pioderma, Porfiria Cutanea, Lichen Planus)
- Malattie Reumatologuche (A.R., Spondilite Anchilosante, Sclerosi Sistemica, Malttia di Still)
- Malattie G.I. (M.di Crohn)
- Neoplasie rare (Glioma, altri)
- Altre

Il Caso Talidomide – Una sintesi ad oggi

- La Nuova Efficacia:

Superiority of MP+Thalidomide over MP or autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma

T.Facon, J.Y.Mary, J.L.Harousseau, F.Huguet, G. Guillerm, B.Grosbois, B.Anglaret, A.Azzedine, P.Rodon, A.M.Peny, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)

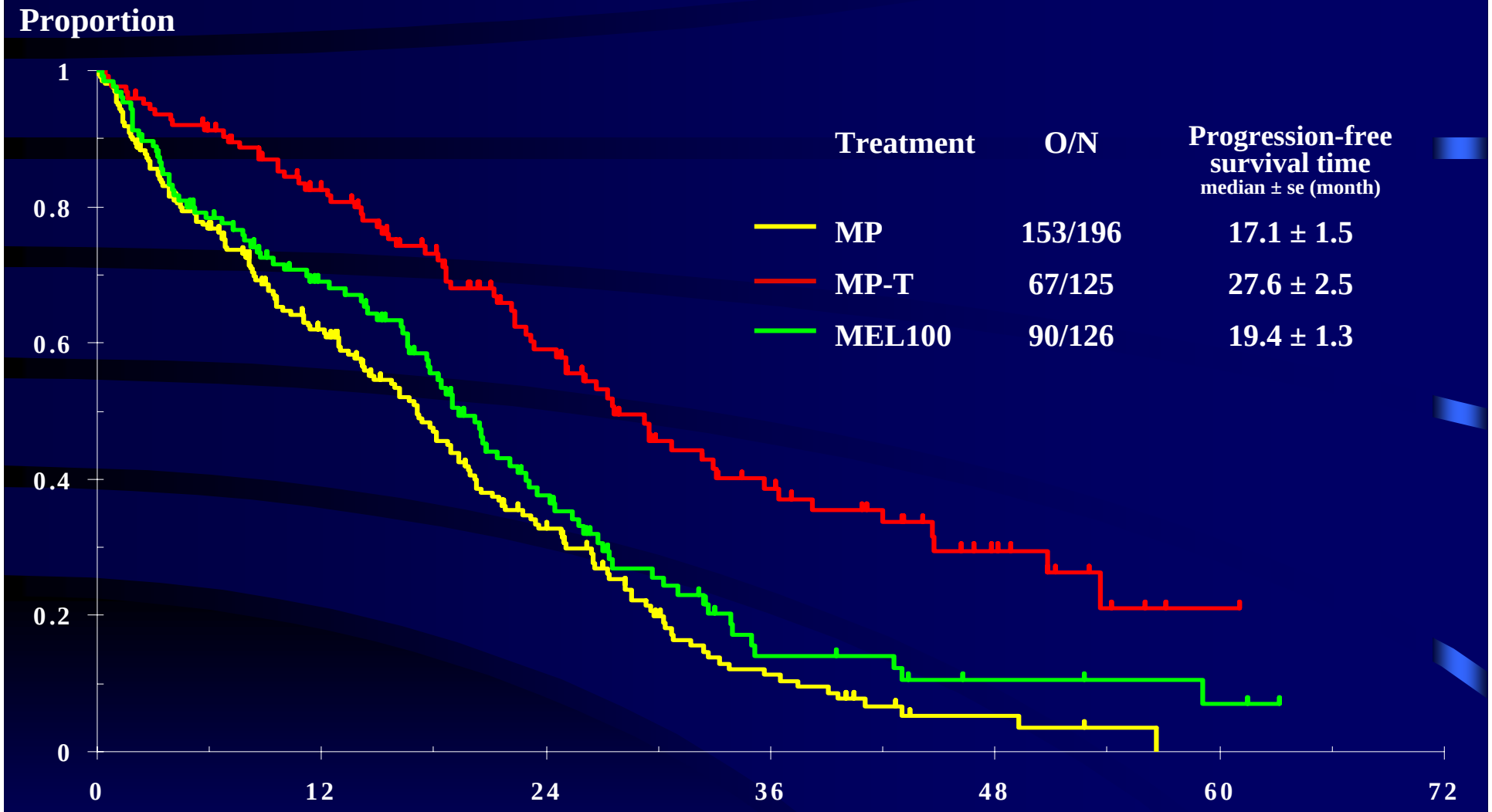
supported by
Centre Hospitalier Lille, France (PHRC 1998) and the
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SIAK)

ASCO
AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

ONCOLOGY
for the 21st Century

Advocating
Survivorship
Clinical Science &
Oncology Quality Care

Progression-free survival according to treatment



Lancet 2006;367:825-32

Lancet 2006;367:825-32

CONCLUSIONI

"Dopo 50 anni di insuccessi nell'identificare una terapia realmente efficace per la maggior parte dei pazienti con diagnosi di Mieloma Multiplo, i nostri risultati inducono a sostenere la terapia con Talidomide come trattamento iniziale nei pazienti più anziani"
(A. Palumbo; M. Boccadoro et Al.)

Mieloma Multiplo:

Talidomide è ad oggi il *solo* farmaco capace di dimostrare:

- Un guadagno in termini di sopravvivenza di 22 mesi nei pazienti anziani*
- Il periodo libero da segni e sintomi durante la terapia sale da 17 a 30 mesi*
- Una risposta complessiva di 76% (rispetto al 48%)§

- **l'FDA ha approvato l'indicazione all'uso di Talidomide nei Pazienti con Mieloma a Maggio 2006 sulla base dei dati ASCO**

*Facon ASCO 2006, § Palumbo Lancet 2006

Il Caso Talidomide – Una sintesi ad oggi

- La Situazione in Europa (ed in Italia):

Talidomide in Europa - Sintesi

- Designazione di “**Orphan Drug**” per una serie di “Malattie Rare”

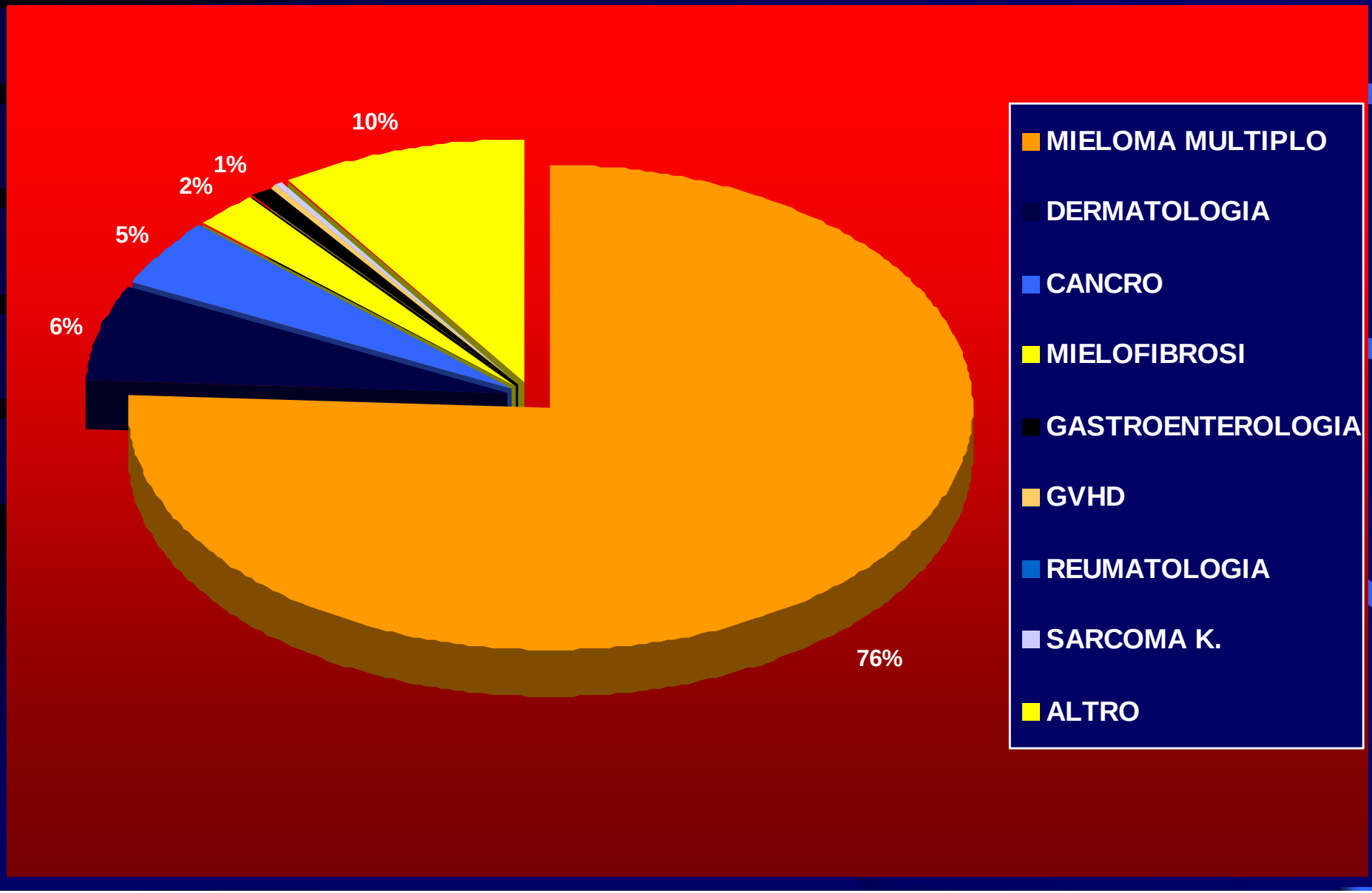
Register of designated Orphan Medicinal Products

Product	EU Designation	Designated Orphan Indication	Sponsor	Designation date
Thalidomide	EU/3/01/046	Treatment of Graft versus Host Disease	Pharmion Developpement	9/07/2001
Thalidomide	EU/3/01/066	Treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) or type II lepra reactions	Pharmion Limited	20/11/2001
Thalidomide	EU/3/01/047	Treatment of multiple myeloma	Pharmion Developpement	9/07/2001
Thalidomide	EU/3/01/067	Treatment of multiple myeloma	Pharmion Limited	20/11/2001
Thalidomide	EU/3/00/009	Treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) or type II lepra reactions	Pharmion Developpement	29/12/2000
Thalidomide	EU/3/01/068	Treatment of multiple myeloma	Kendle International Limited	19/12/2001

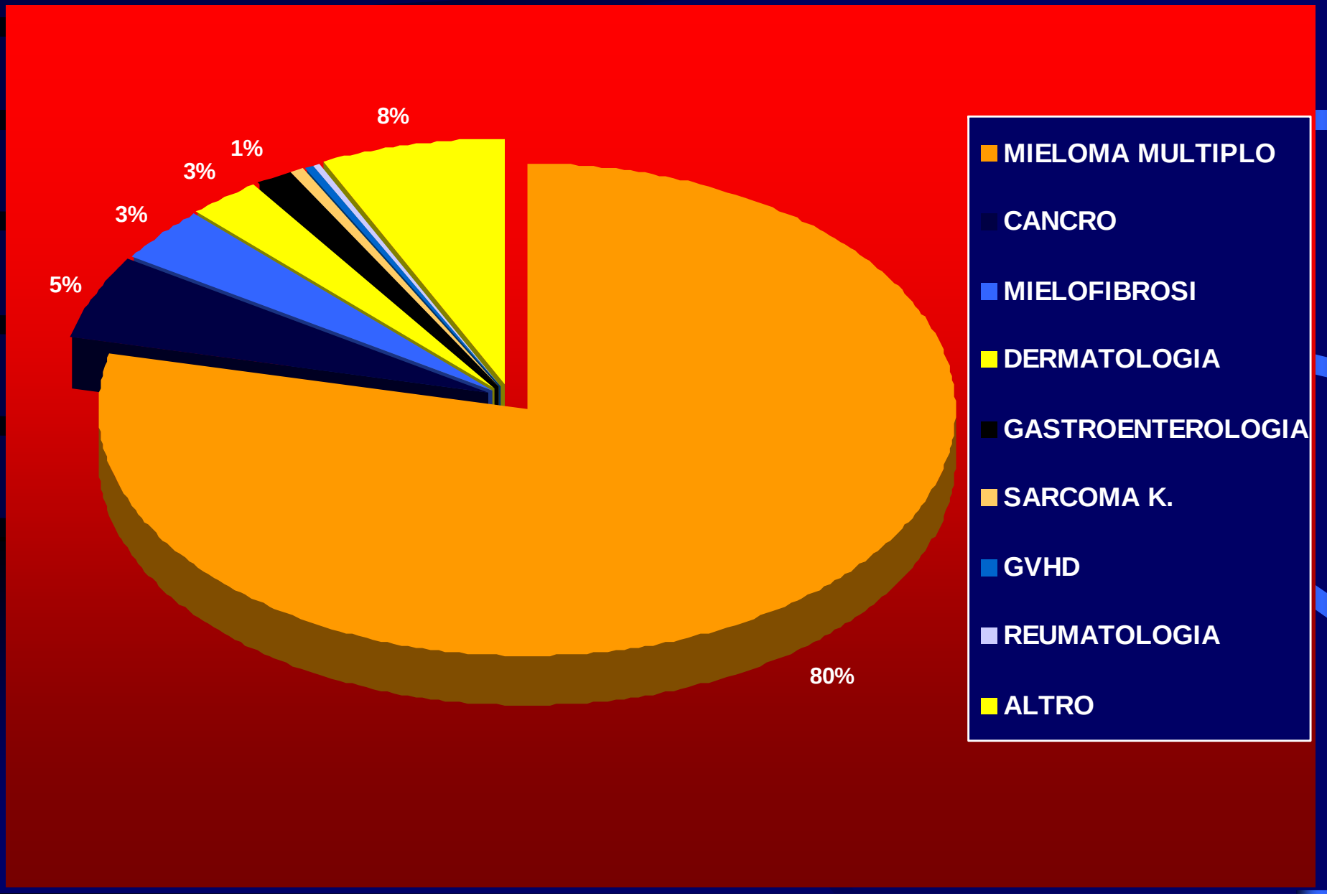
Talidomide in Europa - Sintesi

- Designazione di “**Orphan Drug**” per una serie di “Malattie Rare”
- Circa **11 milioni /anno di compresse** distribuite
- Il Mieloma Multiplo rappresenta il 75% dell’impiego totale
- **40%** distribuzione controllata nel Sistema di Risk Management Pharmion (PRMP)
- Le istanze delle Associazioni delle Vittime, le aspettative delle Organizzazioni di Pazienti

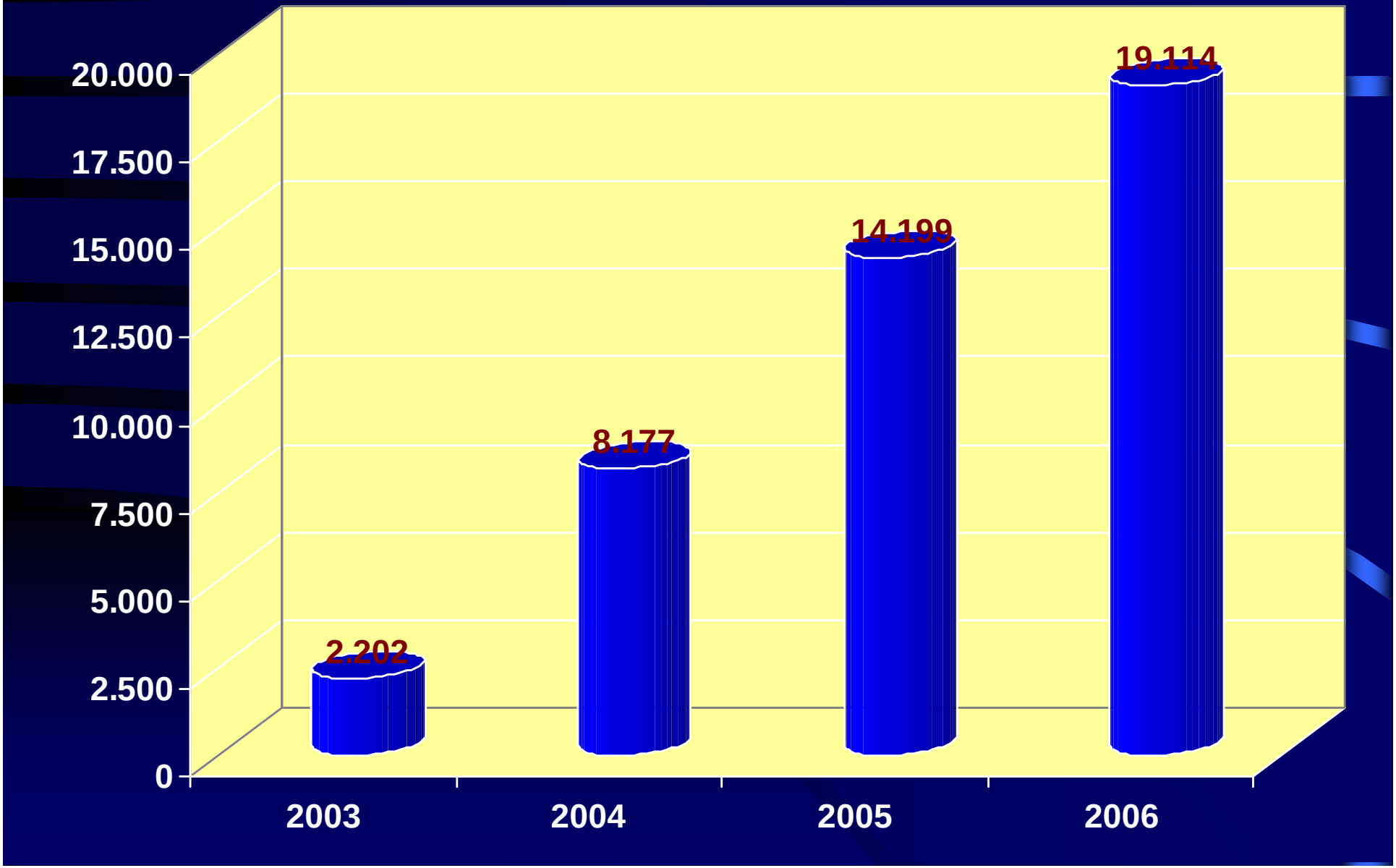
Thalidomide Pharmion in E.U.: dati per Diagnosi



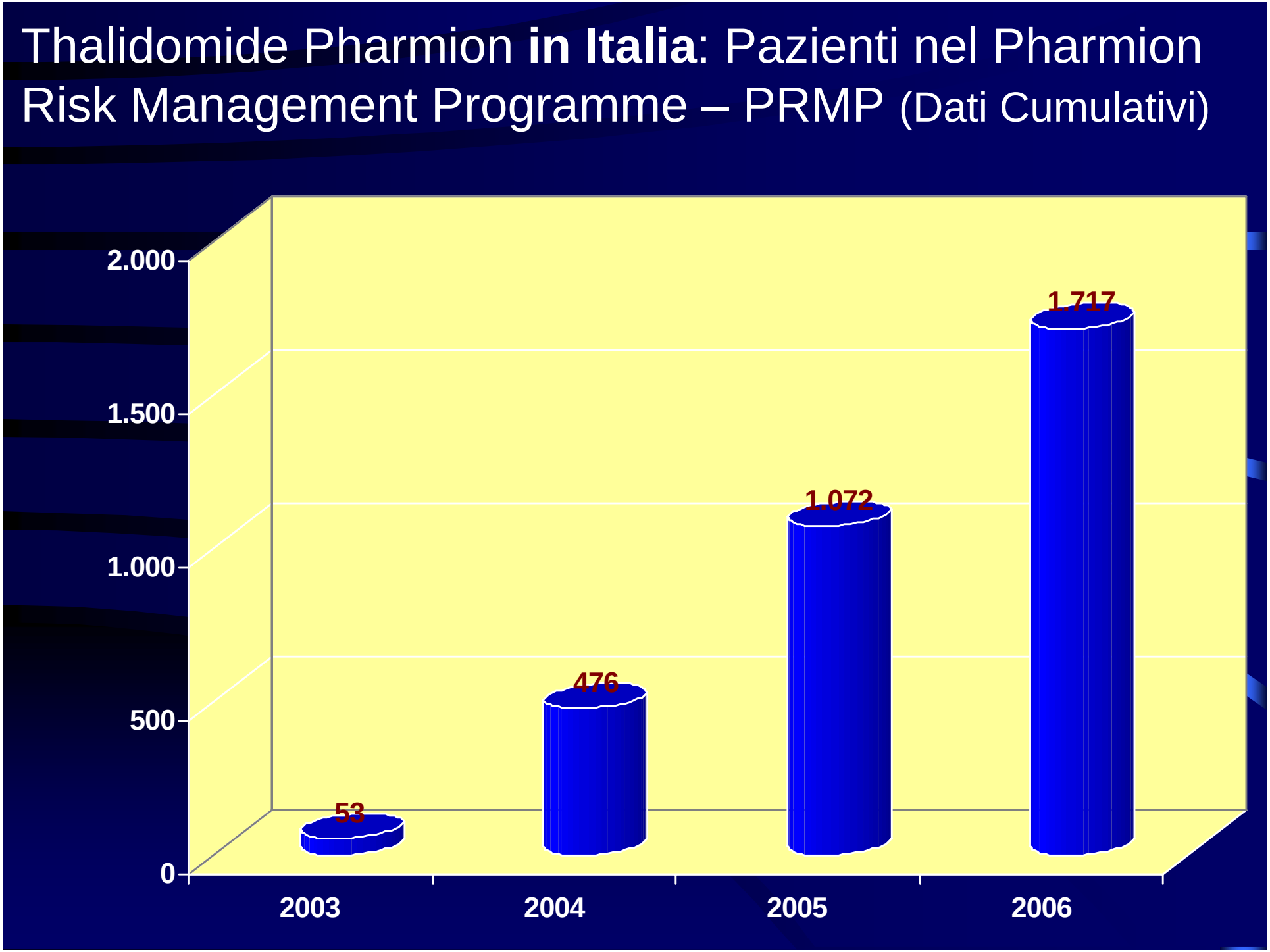
Thalidomide Pharmion in Italia: dati per Diagnosi



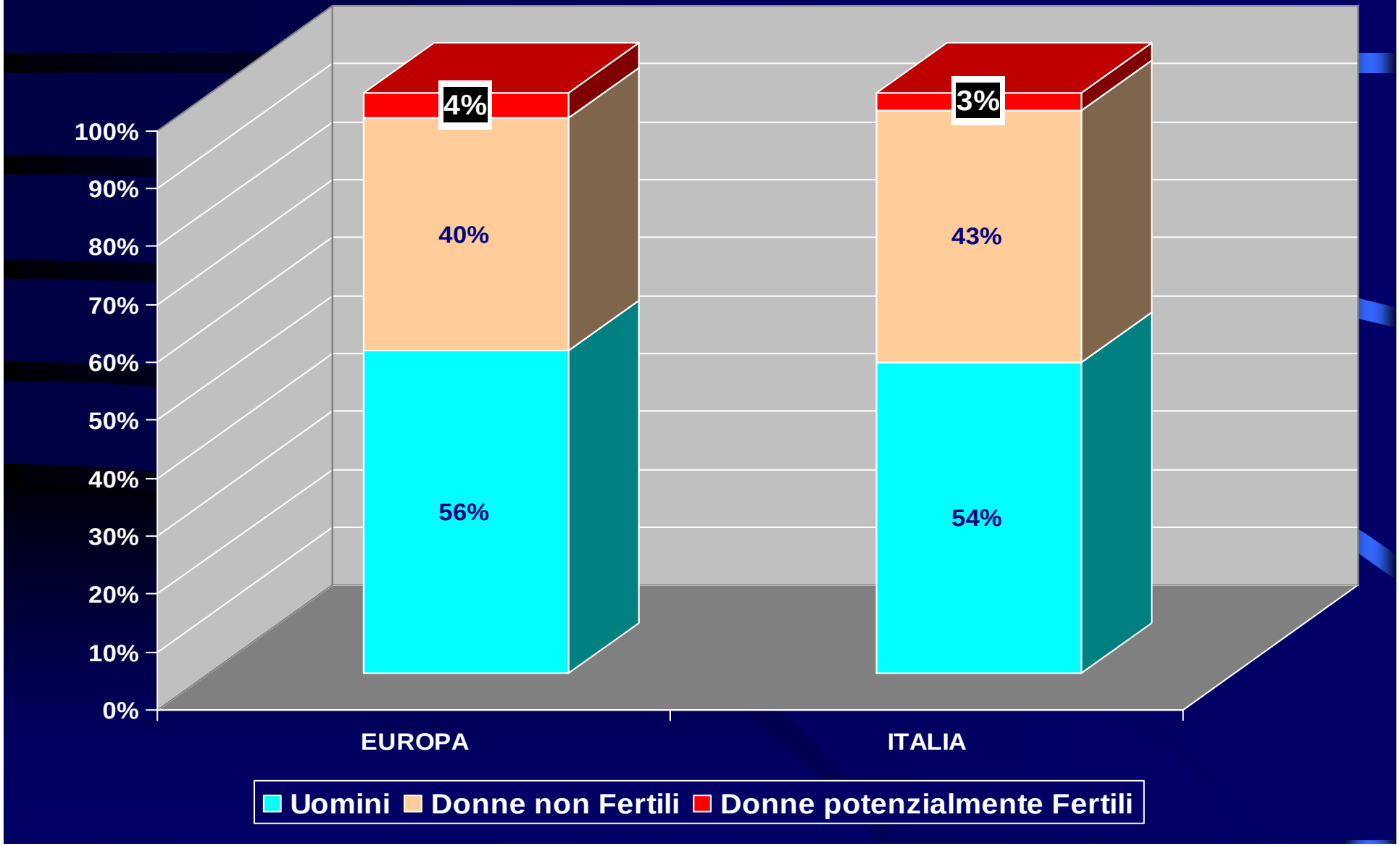
Thalidomide Pharmion in EU: Pazienti nel Pharmion Risk Management Programme – PRMP (Dati Cumulativi)



Thalidomide Pharmion **in Italia**: Pazienti nel Pharmion Risk Management Programme – PRMP (Dati Cumulativi)



Thalidomide Pharmion : Pazienti nel Pharmion Risk Management Programme – PRMP: **Categorie di Rischio**



Il Caso Talidomide – Una sintesi ad oggi

- Conclusioni
  - Talidomide oggi è un Farmaco efficace ed essenziale per molte importanti patologie,
  - Il Farmaco, che non nè mai stato completamente ritirato dal commercio, è oggi anche disponibile secondo i maggiori, moderni standard di sicurezza (Sistemi di Risk Management)
  - In attesa di una approvazione dell'EMEA, le aspettative comuni sono che diventi comunque "regola" la possibilità di disporre di un trattamento efficace ma esclusivamente in un contesto rigoroso di gestione del rischio, non dimenticando quanto successi in passato