



Vertex: l'Innovazione a servizio dei malati di Fibrosi Cistica

La Fibrosi Cistica

La Fibrosi Cistica è una **malattia genetica ereditaria** – la più comune fra le malattie rare¹ - che colpisce bambini e giovani adulti in tutto il mondo. A causare la malattia è un difetto o addirittura la mancanza di una proteina, la CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* - dovuti a una mutazione dell'omonimo gene che regola gli scambi idroelettrolitici sulla superficie cellulare. Il risultato di questa alterazione è una seria anomalia del trasporto di acqua e sale dentro e fuori dalla cellula in diversi organi che dà luogo alla formazione di secrezioni mucose disidratate e viscosi che, a loro volta, provocano ostruzioni, infezioni croniche e la distruzione progressiva dell'organo colpito. A mero titolo esemplificativo, i più frequenti danni provocati da questa patologia sono: infezioni polmonari e delle vie aeree croniche, insufficienza respiratoria, disfunzioni pancreatiche con il cattivo assorbimento delle sostanze nutrienti attraverso il tratto gastrointestinale, infertilità nei maschi.

La **Fibrosi Cistica** è, pertanto, una **malattia estremamente invasiva e invalidante**. I pazienti affetti da questa patologia - per lo più bambini - essendo colpiti sin dalla nascita, sono costretti - per sopravvivere - a sottoporsi costantemente a estenuanti terapie volte a limitare l'insorgenza degli stati patologici acuti e cronici che ne derivano. La privazione di una normale esistenza condiziona pertanto fortemente non solo i pazienti ma, per di più, anche l'intero nucleo familiare chiamato ad assistere e accompagnare alle terapie quotidiane i malati di Fibrosi Cistica. Ciò senza contare che un banale raffreddore o un'influenza stagionale per questi pazienti si rivela un vero e proprio dramma.

Il **trapianto** di polmone rappresenta una possibile soluzione per allungare l'aspettativa di vita nei pazienti in cui lo stadio di questa malattia è tale per cui le cure e le terapie tradizionali non sono più in grado di dare risultati soddisfacenti. Il trapianto è davvero l'ultima possibilità terapeutica per questi pazienti: una scelta complessa, non accessibile a tutti e con un elevato tasso di mortalità dei malati in lista di attesa.

Il polmone, in particolare, non solo è un organo estremamente fragile, ma anche oggi difficilmente disponibile (basti pensare al costante calo, per fortuna, della mortalità giovanile legata alla riduzione del numero di incidenti stradali). Ma in ogni caso, solo circa il 50% dei pazienti trapiantati sopravvive a 5 anni dal trapianto, e ciò a causa di complicanze chirurgiche, infettivologiche e di rigetto del trapianto stesso.

Il **50%** dei pazienti censiti nel Registro Italiano Fibrosi Cistica nel 2010 ha meno di **17 anni**



Il **75%** dei pazienti italiani ha comunque un'età inferiore a **29 anni**



28-30 anni è l'età mediana di vita.



Edoardo, 16 anni, malato di fibrosi cistica e un grande sogno da realizzare: quello di diventare un attore e poter vivere come tutti gli altri

“Da quando sono nato mi tocca lottare tutti i giorni contro la fibrosi cistica. Ogni mattina mi sveglio un'ora prima per fare l'aerosol e la fisioterapia respiratoria, che ripeto ancora il pomeriggio e la sera.

In più prendo una serie infinita di medicine, soprattutto gli antibiotici: uno, due se non addirittura tre tipi diversi ogni giorno. Quando poi gli antibiotici per bocca non funzionano più, mi aspetta una bella vacanza in ospedale, per ripulirmi i polmoni con dei cicli antibiotici in vena della durata di 15 giorni. E non è finita qui: ho problemi al fegato, al pancreas, sono stato operato quattro volte per i polipi nasali, ma forse è meglio che non vi racconti proprio tutto...”

<http://www.fibrosicisticaricerca.it/Sostieni-la-ricerca/Cinque-per-mille-2014/La-storia-di-Edoardo/>

¹ Secondo i dati dell'ultimo Report Annuale del 2010 del Registro dei Pazienti della Società Europea di Fibrosi Cistica (ECFSR), risultano essere 4.119 i pazienti censiti nel 2010 nel Registro Italiano Fibrosi Cistica:

https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFSR_Report10_v12014_final_020617.pdf

Secondo i dati forniti dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica e dalla Lega Italiana Fibrosi Cistica, in Italia risultano colpiti dalla malattia circa 1 neonato su 2.500 – 2.700 nati sani stimando circa 200 nuovi casi diagnosticati ogni anno. Infatti, 1 persona su 25 è portatore sano del gene CFTR in Italia e nel mondo occidentale.

La cura della Fibrosi Cistica: prima...

Fino ad oggi la Fibrosi Cistica poteva essere trattata solamente con terapie volte a contrastarne l'evoluzione, a correggere l'insorgenza di alcuni stati patologici acuti e cronici e a mantenere un buono stato nutrizionale. È proprio grazie a questi programmi integrati di trattamento che è stato possibile prolungare, anche di molti anni, la vita dei pazienti che oggi può attestarsi intorno ai 30 anni e per alcuni di loro anche fino a 40 anni, un traguardo considerato inimmaginabile appena soli 20 anni fa!

Fra le numerose terapie che scandiscono i ritmi di vita – anche quotidiani – dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica:

- la **fisioterapia respiratoria**, per la rimozione e il drenaggio del muco dalle vie respiratorie;
- le **inalazioni** e l'**aerosolterapia**, per fluidificare le secrezioni bronchiali, dilatare i bronchi o somministrare antibiotici per controllare l'infezione respiratoria cronica;
- l'**antibioticoterapia** per via orale e endovenosa (anche con ricovero ospedaliero), a cicli, per periodi molto prolungati o addirittura in continuazione, per eliminare o contenere la carica e l'aggressività dei batteri dovuti alla presenza di muco viscoso. Gli antibiotici vengono selezionati sulla base dell'analisi della coltura di secreto che ogni paziente esegue periodicamente.

Anche la **nutrizione** e lo **stile di vita** devono essere costantemente tenuti sotto controllo dai pazienti affetti da Fibrosi Cistica. Oltre a praticare regolarmente esercizio fisico e seguire un'alimentazione ipercalorica e ricca di grassi, per compensare l'aumentato fabbisogno e il malassorbimento dei nutrienti, il paziente è costretto a sottoporsi ad una costante **somministrazione di enzimi pancreatici** (in sostituzione di quelli che il suo pancreas non produce) e vitamine per evitare l'insorgenza di dolori addominali, disturbi digestivi e carenze vitaminiche. Anche l'assunzione di cloruro di sodio è fondamentale per contrastare la perdita di sali minerali.

Malgrado l'esistenza di tali terapie, la Fibrosi Cistica spesso sfocia in ulteriori complicazioni che rendono questa malattia ancora più invalidante. La Fibrosi Cistica, infatti, essendo una patologia multi organo, rende necessari trattamenti antinfiammatori ripetuti, in alcuni pazienti somministrazione quotidiana di insulina per controllare il **diabete** (causato dall'interessamento del pancreas), varie terapie per l'**epatopatia** o l'**osteoporosi**, fino ai molteplici cicli antibiotici orali o per via endovenosa volti a contrastare le **riacutizzazioni infettive ripetute**. Queste ultime, distruggono progressivamente il polmone portando, infine, all'**insufficienza respiratoria** terminale per la quale si rende necessario il **trapianto polmonare** che - come evidenziato sopra - rimane una scelta difficile e con tempi di attesa angoscianti, sebbene i continui progressi cerchino di compensare la costante carenza di organi.

Rachele, 20 anni, malata di fibrosi cistica: la prospettiva di un'esistenza più lunga e una qualità della vita migliore



"Ogni giorno, durante le lunghe sedute di fisioterapia, mi sorprende a pensare che i miei desideri, il mio futuro, la mia stessa vita dipendono unicamente dai progressi della ricerca, e aspetto il giorno in cui verrà la notizia che i ricercatori ce l'hanno fatta e dalla fibrosi cistica si potrà guarire. Questo

lo credo perché le mie cure quotidiane evolvono: i vecchi antibiotici vengono rimpiazzati da nuovi farmaci, che hanno tempi e modalità di somministrazione incomparabilmente più brevi e semplici, oltre che una maggiore efficacia e portabilità. Cosa significa per chi è malato? Più tempo libero dalle cure, possibilità di viaggiare, una qualità di vita migliore, ma soprattutto la prova che il progresso

scientifico può davvero allungare la tua esistenza. Facevo la scuola elementare quando l'insegnante di scienze lesse un capitolo in cui si parlava di fibrosi cistica. Si diceva che chi aveva quella malattia moriva giovane. Sono passati una decina d'anni da quel brutto giorno e oggi, grazie alla ricerca scientifica, l'aspettativa media di vita è sensibilmente cresciuta: si avvicina ai 40 anni".

Ciro, 17 anni, nuotatore affetto da fibrosi cistica: "alle sfide con me stesso e contro il tempo sono abituato, ma vorrei liberarmi di quelle imposte dalla malattia"



"Apparentemente non c'è nulla di speciale nelle mie giornate: scuola, piscina, compiti, riposo sono i miei

impegni quotidiani da quando ero bambino.

Dal lunedì al sabato esco di casa alle 7.30, ci ritorno per pranzo, vado ad allenarmi, la sera studio e alle 21.30 già sto nel letto. C'è un impegno, però, che si aggiunge agli altri e che non posso mai evitare, anzi, può imporsi su tutti: si tratta della terapia respiratoria che faccio più volte al giorno per mantenermi in salute. Avere la fibrosi cistica è un impegno in più, perché ti devi curare. Assorbe molto tempo ma, per la maggior parte del tempo, avanza nascosta".

Kalydeco (Ivacaftor) è il primo farmaco che **tratta direttamente la causa della Fibrosi Cistica** - la disfunzione della proteina CFTR - evitando così l'insorgenza dei vari effetti devastanti della malattia. Contrariamente alle terapie attualmente in uso, che mirano a correggere le conseguenze del malfunzionamento della proteina CFTR, Kalydeco, come potenziatore della proteina CFTR, **mira a normalizzare la funzione della proteina** una volta che questa ha raggiunto la superficie cellulare, favorendo gli scambi di acqua e sale dentro e fuori la cellula. Questo flusso aiuta a fluidificare le secrezioni mucose e permette di idratare e proteggere le vie aeree.

Kalydeco rappresenta quindi una vera e propria **innovazione** nella cura della Fibrosi Cistica.

- In primo luogo, è un farmaco a **somministrazione orale** e, pertanto, la sua assunzione non "ruba" ulteriore tempo ai pazienti e non condiziona la vita dei familiari, già molto impegnati con le terapie quotidiane.
- I dati scientifici dimostrano che l'assunzione del farmaco riduce sensibilmente le acutizzazioni infettive correlate alla Fibrosi Cistica.
- Ne consegue una sensibile riduzione della frequenza delle ospedalizzazioni.
- Dati di registro evidenziano un rallentamento della perdita della funzione polmonare, rispetto ai pazienti non trattati.
- Le proiezioni dei modelli matematici, infine, dimostrano un guadagno in termini di anni di vita.

È evidente quindi che **Kalydeco ha cambiato in modo radicale e rivoluzionario il modo di trattare i pazienti portatori della mutazione genetica, cosiddetta di gating, della proteina CFTR, appartenente alla III classe di mutazioni.**

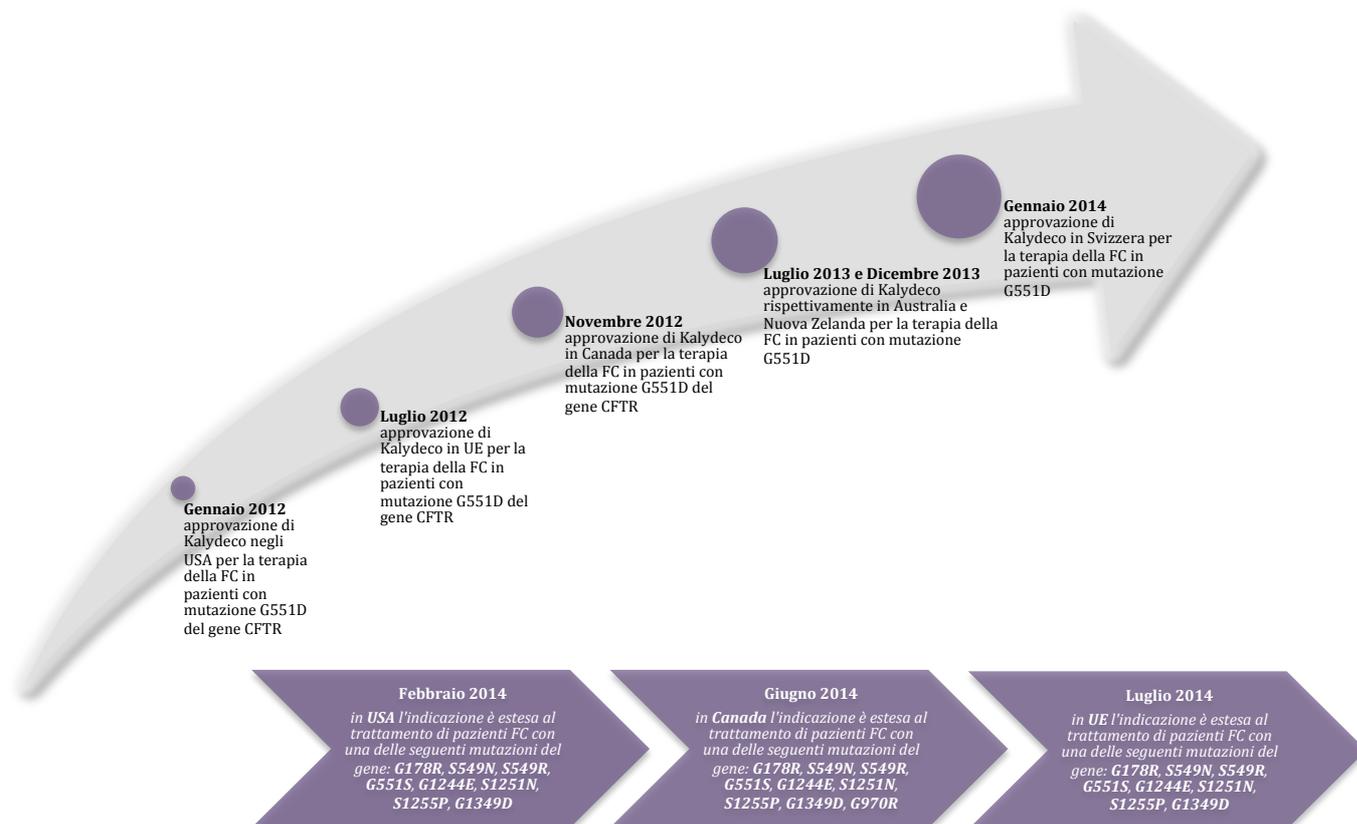
La Fibrosi Cistica è infatti una patologia estremamente eterogenea, che si manifesta in modo variabile a seconda del tipo di mutazione del gene CFTR ereditato. Da quando il gene CFTR è stato scoperto, si è visto che le mutazioni a cui esso può essere soggetto sono numerosissime e, ancora oggi, conosciute solo in parte. Attualmente sono oltre **1.900 le mutazioni del gene CFTR identificate**, catalogate in sei classi che raccolgono differenti anomalie di produzione o di funzione della proteina.

Le mutazioni di gating (classe III) del gene CFTR
Il termine "gating" deriva da "gate", (cancello o porta). A livello cellulare, il canale del cloro CFTR, normalmente, si apre per far passare il cloro dall'interno all'esterno delle cellule. La durata di apertura è commisurata alle necessità funzionali della cellula. In questo tipo di mutazioni, la proteina CFTR si colloca sulla membrana apicale delle cellule (es. quelle che rivestono la superficie interna delle pareti bronchiali), ma il cancello da essa costituito è incapace di restare aperto per il tempo necessario a far uscire una quantità sufficiente di acqua e cloro necessaria a idratare le secrezioni sulla superficie delle cellule. Ivacaftor agisce sulla proteina-cancello-canale CFTR difettosa contribuendo a tenere aperto il cancello per tempi più lunghi e quindi più adeguati alle richieste funzionali della cellula.

Vertex, che ha scoperto la molecola, ha ricevuto da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) l'approvazione di Kalydeco per il trattamento del difetto di gating più comune in Europa (mutazione G551D) nonché per altre otto differenti mutazioni di gating² del gene CFTR che risultano essere molto frequenti in Italia. È presumibile ritenere che nel corso del 2015 arriverà l'approvazione del farmaco Kalydeco anche da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Inoltre, Vertex ha lanciato lo studio clinico (attualmente in fase avanzata) sull'azione combinata di Ivacaftor (il principio attivo di Kalydeco) con la molecola Lumacaftor che rappresenta il primo approccio terapeutico che mira a curare il difetto alla base della Fibrosi Cistica in pazienti che presentano due copie della mutazione genetica F508del cosiddetta di II classe, ovvero la più frequente mutazione del gene CFTR nella Fibrosi Cistica.

² Le mutazioni G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P e G1349D. Queste mutazioni pur essendo meno comuni in Europa, risultano essere frequenti in Italia. Infatti, dei circa 250 individui che in Europa presentano una di queste otto mutazioni di gating, un centinaio sono registrati in Italia!



Vertex: obiettivo innovazione

Vertex Pharmaceuticals, multinazionale americana attiva nel campo delle biotecnologie, è stata fondata nel 1989 a Cambridge (Massachusetts) con l'obiettivo di creare un **modo innovativo di fare industria farmaceutica** e scoprire, sviluppare e commercializzare farmaci innovativi per migliorare la qualità di vita di pazienti colpiti da gravi malattie.

È presente in Italia dal 2014 e conta oggi **2** Headquarters (in USA e in Svizzera), **4** Centri di Ricerca & Sviluppo in USA, Canada, Regno Unito e **8** uffici commerciali in Australia, Canada e in Europa.

Oltre ai programmi di sviluppo clinico incentrati sulla Fibrosi Cistica, Vertex ha una vasta pipeline di potenziali farmaci in via di sviluppo, avendo avviato programmi di ricerca su oltre una dozzina di altre patologie potenzialmente mortali, fra cui le malattie infettive e virali (come l'influenza), le malattie autoimmuni (artrite reumatoide), il cancro, le malattie infiammatorie dell'intestino e i disturbi neurologici. In particolare, per il trattamento più efficace della Fibrosi Cistica sono attualmente in corso importanti nuovi programmi di ricerca sull'uso in combinazione di farmaci. Nei suoi 25 anni di esistenza Vertex ha prodotto utili solo in due trimestri preferendo investire in Ricerca e Sviluppo.



*I ricercatori Vertex sono stati i **primi** a risolvere la struttura cristallina tridimensionale della proteasi del virus dell'Epatite C*

*Nel 2011 la US Food and Drug Administration ha approvato il **primo** farmaco Vertex (Incivek) per il trattamento dell'Epatite C*

*La **prima** azienda ad aver diversi farmaci in via di sviluppo che agiscono direttamente sull'alterazione alla base della Fibrosi Cistica*

La tutela in Italia dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica: la Legge 548/1993

In Italia, **Kalydeco**, fino a poco tempo fa era utilizzato solo per uso compassionevole in pazienti con condizioni cliniche compromesse. Successivamente, il farmaco è stato reso disponibile per l'acquisto in diverse Regioni italiane. Fra queste, recentemente anche la Regione Abruzzo ha ottenuto un ottimo risultato in merito all'uso terapeutico di Kalydeco: infatti, il farmaco sarà erogato presso il **Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica** ad un piccolo paziente abruzzese di 12 anni affetto da Fibrosi Cistica con mutazione di gating.

In Italia, infatti, si è sviluppata una capillare rete di **centri specializzati per la cura della Fibrosi Cistica**, istituiti **in tutte le Regioni** grazie alla legge nazionale n.548 del 23 dicembre 1993 "*Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica*". Ogni Regione dispone pertanto di un centro regionale, alcune di esse sono coadiuvate anche da un relativo centro di supporto, con un team multidisciplinare di personale specializzato nella malattia che svolge attività di diagnosi (fondamentale è la diagnosi precoce, che avviene oggi soprattutto con screening neonatale) e cura, ma anche orientamento e coordinamento delle attività sanitarie, sociali, formative e informative, nonché di ricerca sulla Fibrosi Cistica. L'attività dei centri regionali specializzati è finanziata da un apposito stanziamento del Fondo Sanitario Nazionale ripartito in base alla consistenza numerica dei pazienti assistiti nelle singole Regioni, alla popolazione residente e alle funzioni specifiche dei singoli centri.

Rispetto al contesto europeo, **la legge italiana** che tutela i pazienti affetti da Fibrosi Cistica rappresenta sicuramente **un'eccellenza del nostro Paese**, nell'ambito delle malattie rare, che ha consentito fra l'altro, lo sviluppo di centri regionali altamente specializzati e qualificati per la cura della Fibrosi Cistica in tutte le sue sfaccettature. Un fiore all'occhiello è il centro specializzato di Verona, considerato il più grande d'Europa in termini di popolazione assistita, personale medico e paramedico impiegato, numero di posti letto, nonché punto di riferimento d'eccellenza anche per la qualità dei servizi offerti e casi clinici trattati.

Gli obiettivi degli interventi regionali stabiliti dalla Legge 548/1993

