



Oncologia: evoluzione delle conoscenze.

# Farmaci oncologici e attività di ricerca nella visione strategica dell'AIFA

25 Maggio 2018, Monza

**Mario Melazzini**

**[m.melazzini@aifa.gov.it](mailto:m.melazzini@aifa.gov.it)**

**[@mmelazzini](https://www.instagram.com/mmelazzini)**

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<b>INTERESSI DIRETTI:</b>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<b>INTERESSI INDIRETTI:</b>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Mario Melazzini**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

## Art. 32.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

**Legge n. 833 del 23 dicembre 1978** istituisce il “Servizio Sanitario Nazionale”: tutela la salute dei cittadini, garantisce, a partire dagli indigenti, l'accesso alle cure primarie anche tramite la dispensazione di **farmaci essenziali**.

**AIFA:** tutela della Salute attraverso i farmaci; garantire unitarietà ed omogenità del sistema farmaceutico; favorire l'equilibrio economico della spesa farmaceutica

**L. 24 novembre 2003, n. 326 "Conversione in legge, DL 30 settembre 2003, n. 269"**

**Art. 48 comma 5 c)** provvedere entro il 30 settembre di ogni anno, o semestralmente nel caso di sfondamenti del tetto di spesa di cui al comma 1, a redigere l'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, sulla base dei criteri di costo e di efficacia in modo da assicurare, su base annua, il rispetto dei livelli di spesa programmata nei vigenti documenti contabili di finanza pubblica, nonché, in particolare, il rispetto dei livelli di spesa definiti nell'Accordo tra Governo, regioni e province autonome di Trento e Bolzano

## Accesso ai nuovi farmaci oncologici

- Invecchiamento della popolazione
- Aumento delle patologie cronico degenerative
- Comorbidità
- Disomogeneità regionale
- Risparmio forzoso per bilanci pubblici vincolati a tetti di spesa;
- Sviluppo delle conoscenze scientifiche e tecnologiche;
- Garanzia per i pazienti di un accesso rapido ai nuovi farmaci, garantendo e la sostenibilità economica e la “governance” del sistema in un contesto caratterizzato da nuovi farmaci ad alto costo.

### Spesa totale antitumorali (ATC-L):

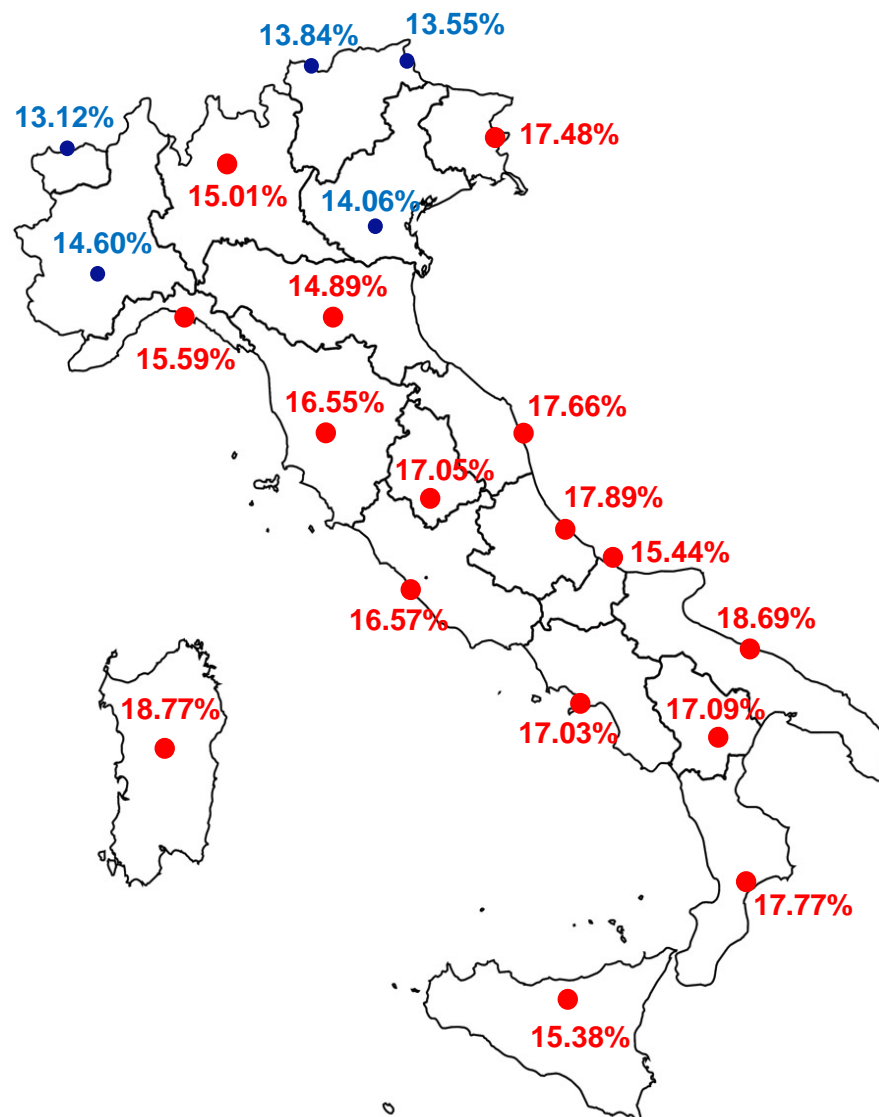
- Nel 2016: 2,16 miliardi €
- Gennaio - Novembre 2017: 3,8 miliardi €

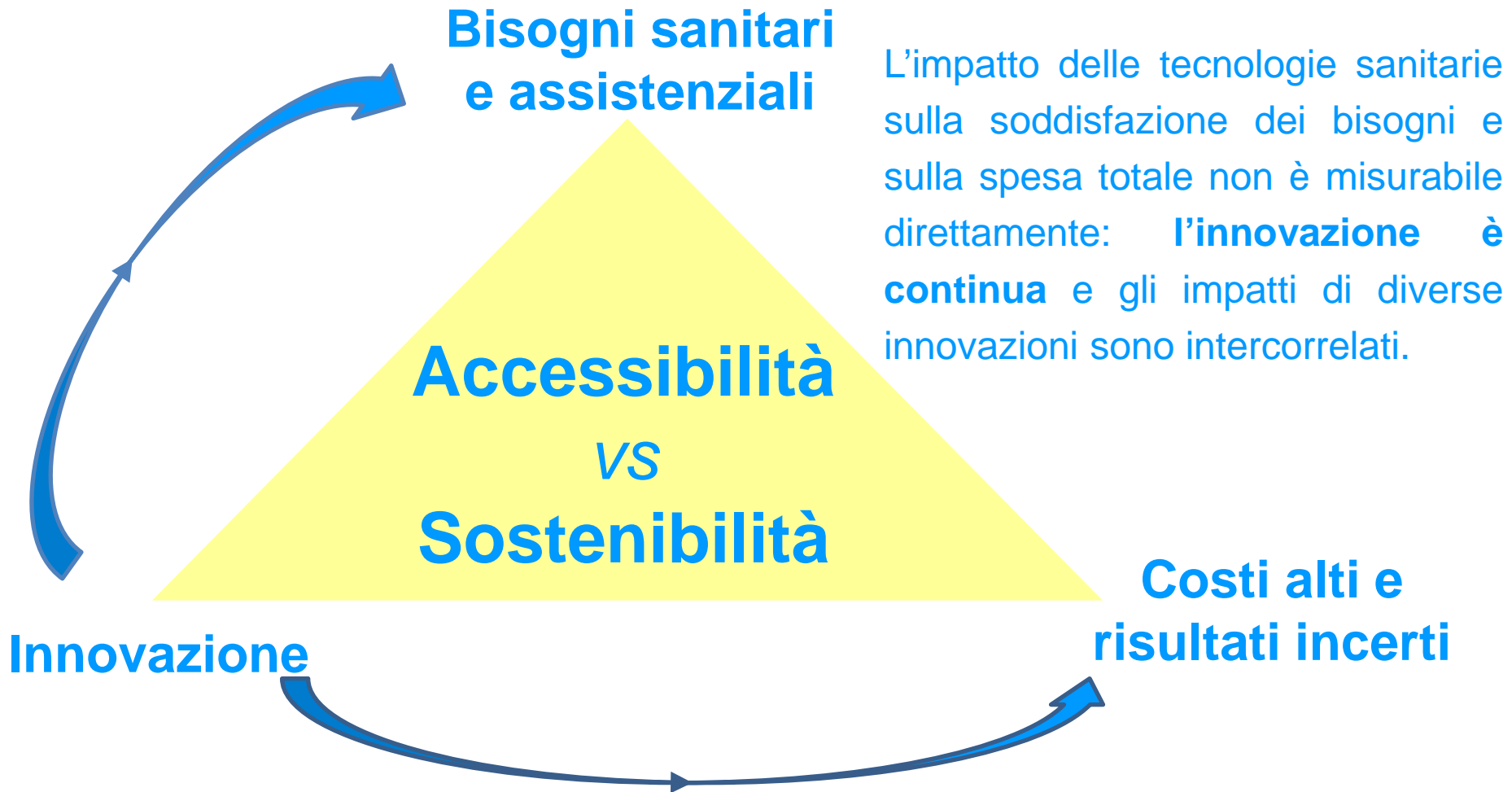
### La media dei costi per un intero ciclo di terapia antitumorale:

- 3.853 € nel periodo 1995-1999
- 44.900 € nel periodo 2010-2014
- 70.000-100.000 € proiezione per il periodo 2018-2020

# Spesa farmaceutica gennaio- novembre 2017

	<b>ITALIA</b>
FSN gen-nov 17	<b>102.535.012.065</b>
Risorse complessive 14,85%	<b>15.226.449.292</b>
Spesa convenzionata	<b>7.765.205.039</b>
Spesa per acquisti diretti	<b>8.611.331.111</b>
Spesa complessiva	<b>16.376.536.150</b>
Scostamento assoluto	<b>1.150.086.858</b>
Inc. %	<b>15.97%</b>



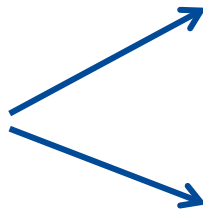


*Public spending on health and long-term care: a new set of projections. OECD  
ECONOMIC POLICY PAPERS, NO.6 © OECD 2013*

*New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability © OECD 2017*

[http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare\\_expenditure\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare_expenditure_statistics)

**Fondi innovativi**  
(Legge 27/2017 n. 205)



**Farmaci Innovativi**  
**500 mil €/anno**

**Farmaci innovativi oncologici**  
**500 mil €/anno**

## **Criteria per la valutazione dell'innovatività** **Determina n. 1535/2017**

Tre domini di valutazione basati su *un approccio multidimensionale* :

1. **bisogno terapeutico**
2. **valore terapeutico aggiunto**
3. **qualità delle prove/robustezza degli studi** (valutati con il metodo GRADE) (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>)
  - Innovatività terapeutica
  - Innovatività terapeutica potenziale o condizionata

# Fondi per i farmaci innovativi oncologici e non oncologici

## gennaio-novembre 2017

	A	B	C	D	E=B-C-D	F	G	H	I=E-H	J	K
Regione	Spesa tracciabilità totale <sup>^</sup>	Spesa tracciabilità (SOLO A e H - Colonne B e C Tab.12)	Spesa tracciabilità Innovativi Non Oncologici <sup>^</sup>	Spesa tracciabilità Innovativi Oncologici	Spesa tracciabilità A e H farmaci non Innovativi	Payback totale**	Payback Farmaci innovativi	Payback Farmaci non Innovativi	Acquisti diretti farmaci Non Innovativi	Scostamento spesa Innovativi non Oncologici dal fondo	Scostamento spesa Innovativi Oncologici dal fondo innovativi (Cfr. Colonna F Tab.9bis)
PIEMONTE	753.338.093	711.148.420	73.485.276	24.647.640	613.015.505	85.293.328	60.250.673	25.042.655	587.972.850	-33.748.234	-22.335.197
V .D'AOSTA	16.647.714	15.519.651	954.481	500.010	14.065.159	1.511.221	944.394	566.827	13.498.333	10.087	500.010
LOMBARDIA	1.554.904.203	1.481.846.431	203.287.451	51.935.105	1.226.623.874	176.060.501	130.731.880	45.328.621	1.181.295.253	5.318.557	-15.301.910
P.A. BOLZANO	80.092.833	75.186.914	4.398.891	3.657.473	67.130.550	5.128.601	2.473.033	2.655.568	64.474.981	1.925.859	3.657.473
P.A. TRENTO	70.581.174	66.101.648	4.026.240	2.539.569	59.535.839	5.391.603	3.133.820	2.257.783	57.278.056	892.419	2.539.569
VENETO	790.960.432	746.679.317	65.557.250	24.867.686	656.254.381	71.083.768	47.054.099	24.029.668	632.224.712	-21.615.953	-15.251.419
FRIULI V.G.	232.773.313	221.271.078	13.533.273	10.502.793	197.235.011	15.333.535	7.533.569	7.799.966	189.435.045	5.999.704	10.502.793
LIGURIA	309.571.576	294.188.883	26.776.530	12.494.481	254.917.873	29.740.776	20.243.813	9.496.963	245.420.910	-4.568.832	1.392.932
E. ROMAGNA	859.217.185	810.634.132	68.533.002	34.390.832	707.710.298	84.803.435	61.483.622	23.319.813	684.390.485	-30.452.730	-3.111.278
TOSCANA	773.998.239	738.524.514	50.761.009	31.471.118	656.292.387	79.720.952	56.562.032	23.158.920	633.133.467	-27.673.592	9.598.549
UMBRIA	180.920.077	171.383.201	12.692.224	6.319.570	152.371.407	11.803.725	6.831.657	4.972.068	147.399.339	-3.401.607	-2.942.604
MARCHE	311.961.311	289.173.057	17.094.236	11.618.762	260.460.059	22.014.189	13.676.966	8.337.224	252.122.835	-6.093.375	2.108.116
LAZIO	1.018.180.354	976.606.147	76.315.457	38.278.334	862.012.356	99.604.328	65.404.112	34.200.217	827.812.139	-44.645.907	-17.278.918
ABRUZZO	240.375.164	229.921.306	13.732.834	8.402.641	207.785.832	19.872.093	9.709.738	10.162.355	197.623.476	-4.507.577	-128.032
MOLISE	54.709.348	52.767.615	3.383.864	1.606.569	47.777.182	4.967.263	3.435.929	1.531.334	46.245.848	-3.674.387	-2.015.754
CAMPANIA	1.113.155.621	1.065.213.707	142.829.175	38.525.439	883.859.093	159.256.887	128.054.542	31.202.346	852.656.748	-61.629.305	-37.878.499
PUGLIA	832.516.422	799.533.400	74.005.963	26.733.649	698.793.788	93.538.978	66.824.398	26.714.581	672.079.207	-19.267.276	284.808
BASILICATA	116.004.090	108.528.377	9.906.766	3.440.889	95.180.723	8.340.967	5.455.320	2.885.647	92.295.076	145.727	-864.829
CALABRIA	372.530.943	356.526.362	33.454.065	8.299.961	314.772.336	39.041.921	27.485.710	11.556.210	303.216.126	-11.577.377	-9.245.771
SICILIA	810.124.061	775.229.404	74.623.864	22.019.335	678.586.205	82.585.410	58.757.627	23.827.783	654.758.422	-6.464.617	-311.518
SARDEGNA	380.637.571	329.647.255	30.359.876	10.335.733	288.951.646	42.353.113	29.399.269	12.953.844	275.997.802	960.606	10.335.733
<b>ITALIA</b>	<b>10.873.199.725</b>	<b>10.315.630.819</b>	<b>999.711.727</b>	<b>372.587.589</b>	<b>8.943.331.504</b>	<b>1.137.446.597</b>	<b>805.446.204</b>	<b>332.000.393</b>	<b>8.611.331.111</b>	<b>-264.067.810</b>	<b>-85.745.745</b>



## Lista farmaci innovativi ( aggiornata per il periodo gennaio-novembre 2017)

Innovativi non oncologici	Innovativi oncologici
SOVALDI	ABRAXANE
OLYSIO	PERJETA
KALYDECO	ZYDELIG
DAKLINZA	IMBRUVICA
HARVONI	OPDIVO
EXVIERA	KEYTRUDA*
VIEKIRAX	
EPCLUSA	
ZEPATIER	
STRIMVELIS	
SPINRAZA	
MAVIRET	

\* Il farmaco KEYTRUDA (AIC 044386023) risulta movimentato dal mese di Luglio 2017.

Con Determina AIFA del 22 maggio 2017, (G. U. n.126 del 01/06/2017) le specialità Sovaldi e Harvoni a partire dal 02/06/2017 sono riclassificati in fascia C pertanto non contribuiscono più alla spesa farmaceutica del SSN; a partire da tale data essi sono inoltre esclusi dal Fondo degli Innovativi.

Per il farmaco STRIMVELIS non compaiono dati nel flusso della tracciabilità.

Fonte: *Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale* 30/03/2018



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# Accelerated Approval and Expensive Drugs — A Challenging Combination

Walid F. Gellad, M.D., M.P.H., and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.

Selected Drugs That Have Received Accelerated Approval since 2011 and Their Listed Cost.\*

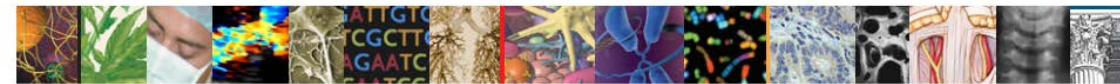
Approval Year	Drug (Brand Name)	Initial Indication	Surrogate Measure Used for Approval	Current Cost (\$/mo)
2011	Crizotinib (Xalkori)	Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer	Overall response rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	14,353
2012	Bedaquiline (Sirturo)	In combination therapy for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis	Time to sputum culture conversion	6,000
2013	Pomalidomide (Pomalyst)	Multiple myeloma that has progressed despite receipt of two prior therapies	Overall response rate, based on European Group for Blood and Marrow Transplant criteria	14,165
2014	Blinatumomab (Blinicyto)	Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Complete remission or complete remission with partial hematologic recovery rate	56,262
2014	Pembrolizumab (Keytruda)	Unresectable or metastatic melanoma with disease progression	Overall response rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	9,252
2014	Ceritinib (Zykadia)	ALK-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with disease progression or intolerance to crizotinib	Overall response rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	14,628
2015	Panobinostat (Farydak)	Multiple myeloma that has progressed despite receipt of two prior therapies	Progression-free survival based on European Group for Blood and Marrow Transplant criteria	10,625
2015	Palbociclib (Ibrance)	Postmenopausal women with metastatic estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer	Progression-free survival based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	11,224
2016	Eteplirsen (Exondys 51)	Duchenne's muscular dystrophy in patients with confirmed mutation amenable to exon 51 skipping	Increase in dystrophin in skeletal muscle	57,600

# Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval

Vinay Prasad, MD, MPH; Sham Mailankody, MBBS

Table. Oncologic Drugs and Pharmaceutical Manufacturers With a Single Oncologic Drug Approved by the FDA and Estimates of R&D Spending and the Revenues From Sales After FDA Approval

Drug (Manufacturer)	FDA Approval Date	No. of Drugs in Development	R&D Start Date	Basis of FDA Approval	Orphan Drug Exclusivity	Time to Approval, y	Total R&D Costs in Millions, \$ <sup>a</sup>	R&D Costs, Including 7% per Annum Cost of Capital, in Millions, \$ <sup>a</sup>	Time Since Approval, y	Revenue Since Approval in Millions, \$ <sup>a</sup>	Revenue as Part of R&D Spending, %
Eculizumab (Alexion Pharmaceuticals <sup>b</sup> )	March 2007	3	January 1992	Regular (other)	Yes	15.2	817.6	1088.0	8.8	12 987.8	1588.5
Pralatrexate (Allos Therapeutics)	September 2009	3	December 2002 <sup>c</sup>	Accelerated (RR)	Yes	6.8	178.2	217.4	3.0	304.8 <sup>d</sup>	171.0
Brentuximab vedotin (Seattle Genetics)	August 2011	3	January 2001	Accelerated (RR)	Yes	10.6	899.2	1119.2	5.3	1034.3	115.0
Ruxolitinib (Incyte Corporation)	November 2011	5	January 2004	Regular (other)	Yes	7.8	1097.8	1374.3	5.1	2251.5	205.1
Enzalutamide (Medivation)	August 2012	2	August 2005 <sup>c</sup>	Regular (OS)	No	7.0	473.3	554.9	4.0	21 068.3 <sup>d</sup>	4451.4
Vincristine liposome (Talon Therapeutics)	September 2012	4	May 2006 <sup>c</sup>	Accelerated (RR)	Yes	6.3	157.3	203.6	0.8	204.1 <sup>d</sup>	129.8
Cabozantinib (Exelixis)	November 2012	11	January 2004	Regular (PFS)	Yes	8.8	1950.8	2601.7	4.1	341.9	17.5
Ponatinib (Ariad Pharmaceuticals)	December 2012	3	January 2007	Accelerated (RR)	Yes	5.9	480.1	548.4	4.1	5457.9 <sup>d</sup>	1136.8
Ibrutinib (Pharmacyclics)	November 2013	4	April 2006 <sup>c</sup>	Accelerated (RR)	Yes	7.6	328.1	388.7	1.3	22 275.0 <sup>d</sup>	6789.1
Irinotecan liposome (Merrimack Pharmaceuticals)	October 2015	5	December 2009 <sup>c</sup>	Regular (OS)	Yes	5.8	815.8	959.8	1.3	1065.2	130.6



*The* **NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**  
**First FDA Approval Agnostic of Cancer Site**  
**— When a Biomarker Defines the Indication**

Perspective  
 OCTOBER 12, 2017

Steven Lemery, M.D., M.H.S., Patricia Keegan, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

**Il modello di R&D e MA**

Presente	Futuro
Istologia	Biomarker
Popolazione - Biomarker	Farmaco
Farmaco	Indicazione
Indicazione	Indipendente da istologia

**SPECIAL ARTICLE**

**Association of Reference Pricing  
 with Drug Selection and Spending**

James C. Robinson, Ph.D., M.P.H., Christopher M. Whaley, Ph.D.,  
 and Timothy T. Brown, Ph.D.

- ❖ Immunoterapie
- ❖ Nuovi antitumorali;
- ❖ Terapie avanzate
- ❖ MoAb per Alzheimer e per demenze?
- ❖ Terapia genica,
- ❖ Sensoristica,
- ❖ 3D printing,
- ❖ Cellule staminali,
- ❖ Wearable devices
- ❖ Robotica
- ❖ Farmaci combinati con nanotecnologie

**Come può oggi il nostro SSN sostenere tutto ciò?**

**(tetti spesa tot-14,85%-convenzionata 7,96%-acquisti diretti 6,89%)**



MA Scientific Advice

Interoperabilita' e condivisione di (open)data al fine di verificare la coerenza con le valutazioni di HTA e le linee guida

Ruolo attivo del paziente nel supportare i processi e le decisioni regolatorie e la gestione della spesa

Nuovi strumenti?  
Nuove attività?  
Nuove strutture?  
Nuovi modelli?

Horizon scanning

Collaborazione tra Stati Membri UE nella valutazione congiunta della negoziazione dei prezzi e dell'approvvigionamento

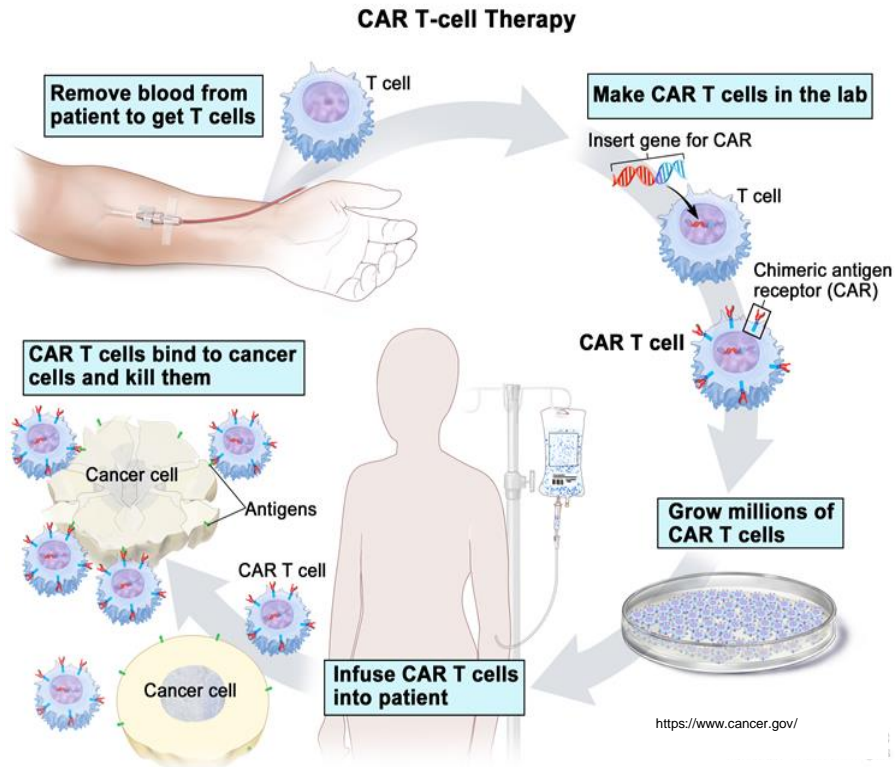
La disponibilita' dei big data puo' consentire accordi con nuovi modelli di pagamento

Farmacogenomica come parte della pratica clinica e del processo decisionale regolatorio

Data base and analysis office



# ATMP: CAR-T cells



**Kymriah®:** Il farmaco è indicato per il trattamento di pazienti dai 3 ai 25 anni con la leucemia linfoblastica acuta delle cellule B recidiva. Tisagenlecleucel è in valutazione presso EMA anche per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) non idonei al trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT, autologous stem cell transplant).

**Yescarta®:** trattamento di alcuni tipi di **linfomi a grandi cellule B** negli adulti che non hanno risposto o hanno subito una ricaduta dopo almeno due precedenti trattati

## Medicinali innovativi oncologici: estensione di indicazioni

### **KEYTRUDA (pembrolizumab)**

anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2

### **OPDIVO (nivolumab)**

anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1[morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 e il PD-L2.

### **LYNPARZA (olaparib)**

inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3)

**In arrivo** della stessa classe **niraparib** e **rucaparib**

### **IBRANCE (palbociclib)**

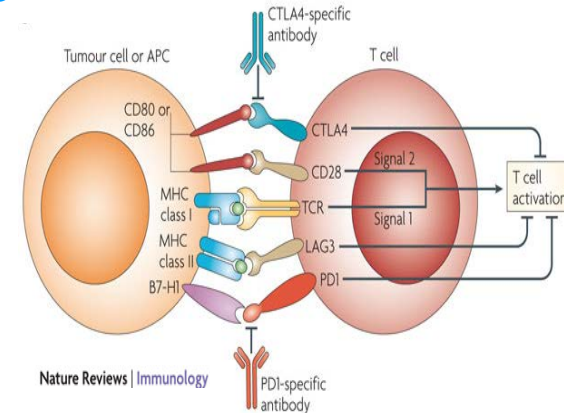
inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti CDK4/CDK6  
indicazione carcinoma mammario (first in class).

**In arrivo** della stessa classe **ribociclib** e **abemaciclib**.



## Nivolumab (Opdivo®)

- Indicato per il trattamento del melanoma, cancro polmonare non a piccole cellule, carcinoma renale, linfoma Hodgkin classico (cHL), cancro a cellule squamose testa/collo, carcinoma uroteliale
  
- Sottoposto a monitoraggio per le seguenti indicazioni:
  - Carcinoma Renale (RC)
  - Melanoma
  - Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule (NSCLC)



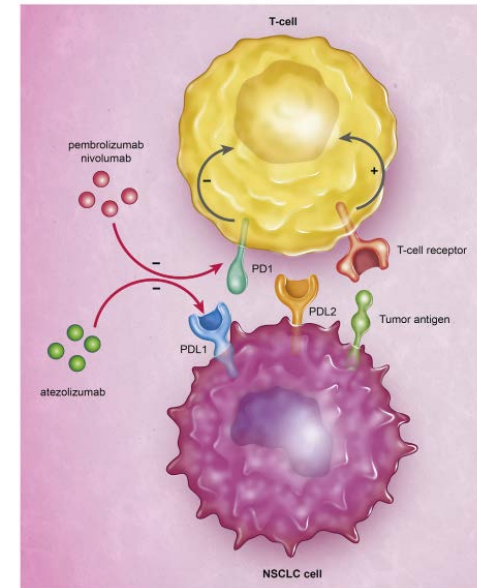
## Registri di monitoraggio AIFA (aggiornamento 7 maggio 2018)

PATOLOGIA	N_TRATTAMENTI	N_DISPENSAZIONI
RC	1.217	10.402
Melanoma	1.753	22.144
NSCLC	6.219	53.187
<b>Totale</b>	<b>9.189</b>	<b>85.733</b>

## Pembrolizumab (Keytruda®)

Indicazioni terapeutiche:

- per il trattamento del melanoma avanzato
- carcinoma polmonare non a piccole cellule
- linfoma di Hodgkin classico (cHL)
- carcinoma uroteliale



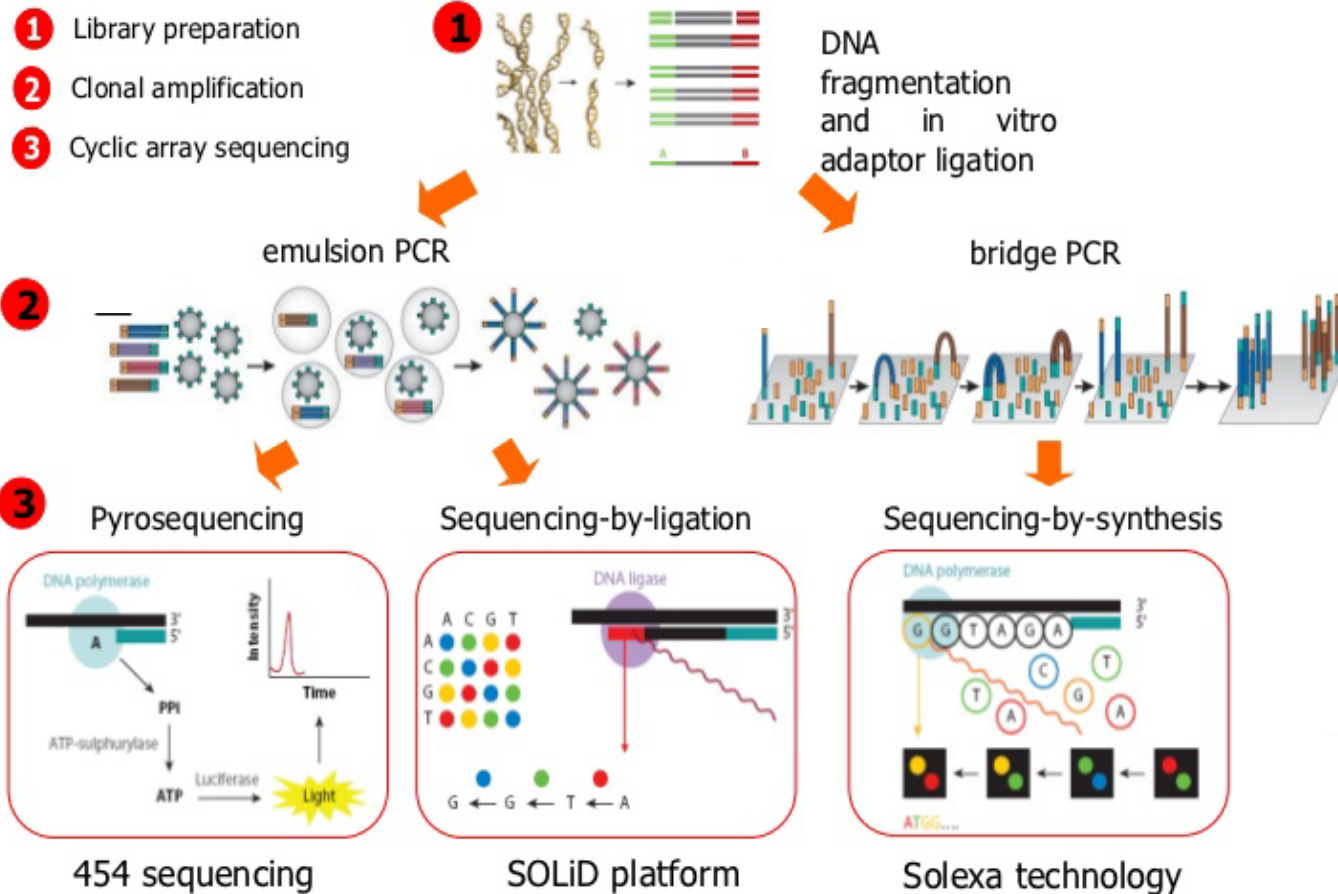
In prima linea per **trattamento del carcinoma polmonare**  
(Determina n. 1094/2017 - GU Serie Generale n.145 del 24-06-2017)

Primi trenta principi attivi\* a maggiore variazione di spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto primi 9 mesi 2017-2016

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ% 17/16	DDD/1000 ab die	Δ% 17/16
L	secukinumab	0,59	3299,2	0,1	3313,5
L	pembrolizumab	0,55	507,1	0,0	841,8
J	darunavir/cobicistat	0,42	459,1	0,1	461,2
J	dolutegravir/abacavir/lamivudina	0,74	288,6	0,1	284,3
J	vaccino morbillo, parotite, rosolia e varicella	0,60	232,7	0,0	88,8
L	nivolumab	2,05	218,7	0,0	282,4

# Next – generation sequencing

L'identificazione dei **biomarcatori predittivi** di risposta alla terapia hanno permesso l'**arruolamento** solo di pazienti che potevano trarre **maggiore beneficio** dalle nuove terapie.



## Vantaggi

- Alta sensibilità
- Alta specificità
- Rapporto costo – beneficio vantaggioso

REVIEW

Open Access



# Precision medicine: from pharmacogenomics to pharmacoproteomics

Allison B. Chambliss<sup>1,2\*</sup> and Daniel W. Chan<sup>1</sup>

Published in final edited form as:

*Metabolomics*. 2016 July ; 12(7): . doi:10.1007/s11306-016-1066-x.

## Pharmacometabolomics informs Pharmacogenomics

Drew Neavin<sup>1</sup>, Rima Kaddurah-Daouk<sup>2</sup>, and Richard Weinshilboum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Pharmacology and Experimental Therapeutics, 200 First Street SW, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Duke Institute for Brain Sciences, 3552, Blue Zone, Duke South, Durham, NC 27710

EXPERT OPINION ON DRUG DISCOVERY, 2018  
<https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1394839>



Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

EDITORIAL



## Advances in omics for informed pharmaceutical research and development in the era of systems medicine

Jane P. F. Bai<sup>a</sup>, Ioannis N. Melas<sup>b</sup>, Junguk Hur<sup>c</sup> and Ellen Guo<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Office of Clinical Pharmacology, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA;

<sup>b</sup>Translational Bioinformatics, UCB Celltech, Slough, UK; <sup>c</sup>Department of Biomedical Sciences, University of North Dakota, School of Medicine & Health Sciences, Grand Forks, North Dakota, USA; <sup>d</sup>College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

**ARTICLE HISTORY** Received 1 September 2017; Accepted 17 October 2017

**KEYWORDS** Omics; drug discovery and development; genetic disorders; systems medicine; disease-on-chip; cancers

- **Drug discovery:** selezionare **proteine candidate** attraverso **algoritmi**
- **Database** di composti con proprietà simili a farmaci chimicamente realizzabili
- **Machine learning** per:
  - ✧ Partire da un farmaco noto per esaminare delle varianti promettenti
  - ✧ Individuare nuovi candidati senza predefinire il target terapeutico
- Progettazione di **nuove molecole in silico** per estrapolare un candidato per un nuovo farmaco.
- Funzionale alla **polifarmacologia**
- Funzionale alla **medicina di precisione**

NATURE | NEWS FEATURE

How machine learning and big data are helping chemists search the vast chemical universe for better medicines.

Asher Mullard

CellPress

Cell Chemical Biology

Letter

## Multi-targeting Drug Community Challenge

Avner Schlessinger,<sup>1\*</sup> Ruben Abagyan,<sup>2</sup> Heather A. Carlson,<sup>3</sup> Kristen K. Dang,<sup>4</sup> Justin Guinney,<sup>4</sup> and Ross L. Cagan<sup>5</sup>



OPEN

A machine learning approach to integrate big data for precision medicine in acute myeloid leukemia

Su-In Lee<sup>1,2,3</sup>, Safiye Celik<sup>1</sup>, Benjamin A. Logsdon<sup>4</sup>, Scott M. Lundberg<sup>1</sup>, Timothy J. Martins<sup>5</sup>, Vivian G. Oehler<sup>6,7</sup>, Elihu H. Estey<sup>6,7</sup>, Chris P. Miller<sup>7</sup>, Sylvia Chien<sup>7</sup>, Jin Dai<sup>7</sup>, Akanksha Saxena<sup>7</sup>, C. Anthony Blau<sup>3,7</sup> & Pamela S. Becker<sup>3,6,7</sup>

## REGENERATIVE MEDICINE

### New Payment And Financing Models For Curative Regenerative Medicines

BY TED SLOCOMB, MICHAEL WERNER,  
TED HAACK, SATISH VALLURI AND  
BETH RADER

- **maggiore appropriatezza** per i nuovi trattamenti (es. terapia genica e cellulare)
  - consentono **l'accesso** del paziente a nuove terapie
  - minimizzano **il peso economico** a carico del paziente/caregiver
  - garantiscono che **non ci sia disincentivazione** a gestire terapie ad alto costo
  - riconoscono **il valore dell'innovatività**
  - rispondono alle **incertezze** degli stakeholder sui **costi e outcome** delle nuove terapie
- ✧ La **flessibilità** dovuta all'**adozione di strumenti multipli** permetterebbe di **adattare il sistema** in situazioni di farmaci innovativi e particolari.

# Annuity Payments per ATMP: strategie future?

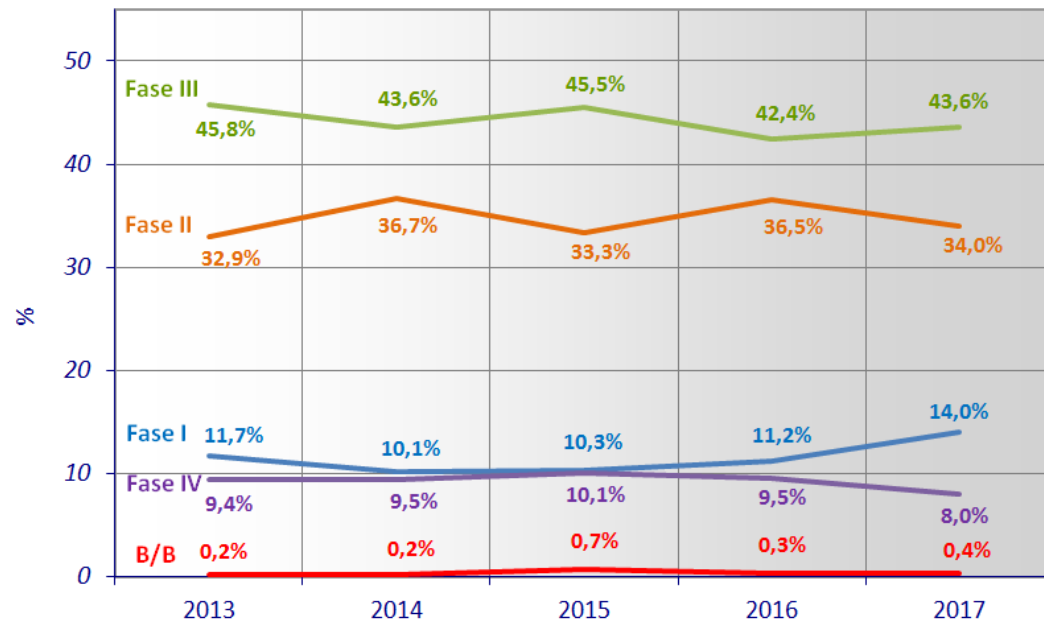
- **Pagamento di una quota fissa annuale** per un periodo di **tempo specificato**.
- **ATMP** pagate **come se fossero trattamenti in corso**, piuttosto che addebitare l'intero importo al momento della somministrazione.
- **I pagamenti vengono interrotti** se il paziente non sostiene la risposta desiderata



- **Riduzione** dell'impatto del budget annuale per i pagatori
- **Riduzione dell'incertezza** in merito alle prestazioni e al valore a lungo termine
- **Assunzione** da parte del produttore **del rischio degli outcome** a lungo termine
- **Non compromissione sul valore potenziale di ATMP** a causa di preoccupazioni di bilancio a breve termine.

# Sperimentazioni cliniche aa 2013 - 2017

Anno	Totale
	SC
2013	583
2014	592
2015	672
2016	660
2017	564
<b>Totale</b>	<b>3.071</b>



- **78%** delle SC sono **multicentriche**
- **42,2%** di SC ambito **oncologico ed emato-oncologico**
- **25.5%** delle SC su malattie rare
- **60%** dei principi attivi sono **di natura chimica**
- **35%** dei principi attivi sono di **natura biologica**



## Bando 2016

<b>Nr. protocolli presentati</b>	<b>343</b>
Malattie Rare	135
Popolazioni fragili	160
Medicina di genere	48

**40 studi finanziati**  
**31.294.724 euro**

## Bando 2017

<b>Nr. protocolli presentati</b>	<b>414</b>
Malattie Rare	151
Malattie pediatriche	50
Medicina di genere	56
Sicurezza ed efficacia dei farmaci nelle popolazioni anziana e ultra-anziana	122
Resistenza agli antibiotici	35

### L' **Autorità competente nazionale:**

- coordinerà la valutazione degli studi clinici
- farà da referente
- fornirà una prima valutazione dello studio

### Le **Autorità competenti degli altri Stati membri** forniranno:

- i propri commenti
- la loro decisione finale sull'autorizzazione

### Le **associazioni di pazienti** saranno coinvolte:

- nella definizione, in particolare per le malattie rare,
  - ✧ dei **protocolli di ricerca**
  - ✧ delle procedure di **valutazione e autorizzazione** sperimentazioni
- ✧ come **componenti del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali**

**DM 19 aprile 2018 “Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3” (GU n.107 del 10-5-2018)**

- Funzioni di supporto e di consulenza in materia di valutazione delle SC
- Procedure di valutazione delle SC che richiedono una revisione
- Monitoraggio attività dei comitati etici territoriali

Coinvolgimento delle **Società Scientifiche per supporto** :

- Nell’individuazione dei **requisiti dei centri autorizzati** alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV
- In **materia di sperimentazione scientifica**
- Nei programmi obbligatori di **formazione continua in medicina**
- Nell’**aggiornamento periodico** del personale medico, sanitario e socio-sanitario impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali

# Il ruolo dei pazienti nei processi decisionali delle Agenzie Regolatorie

✓ Approcci quantitativi, sistematici e centrati sul paziente potranno supportare i processi e le decisioni regolatorie, e di conseguenza sulla gestione della spesa.

✓ Regolamento 536/2014

✓ Legge n. 3/2018



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jval](http://www.elsevier.com/locate/jval)



## Regulatory Decision Making in Canada—Exploring New Frontiers in Patient Involvement



Agnes V. Klein, MD, DPH<sup>1</sup>, Stephanie Hardy, MPH<sup>1</sup>, Robyn Lim, PhD<sup>1</sup>, Deborah A. Marshall<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>2</sup>Department of Community Health Sciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, O'Brien Institute for Public Health, Calgary, Alberta, Canada



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jval](http://www.elsevier.com/locate/jval)



## Patient Preferences in Regulatory Benefit-Risk Assessments: A US Perspective



F. Reed Johnson, PhD<sup>1,\*</sup>, Mo Zhou, MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, NC, USA; <sup>2</sup>Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University,



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jval](http://www.elsevier.com/locate/jval)



## Patient-Focused Benefit-Risk Analysis to Inform Regulatory Decisions: The European Union Perspective



Axel C. Mühlbacher, PhD<sup>1,\*</sup>, Christin Juhnke, MA<sup>1</sup>, Andrea R. Beyer, MPH<sup>2</sup>, Sarah Garner, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Economics and Health Care Management, Hochschule Neubrandenburg, Neubrandenburg, Germany; <sup>2</sup>Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; <sup>3</sup>Science Policy and Research, National Institute for Health and Care Excellence, London, UK

# Patient Reported Outcome (PRO)

THE LANCET **Oncology** Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada *Lancet Oncol* 2018; 19: e267-74

THE LANCET **Oncology** Patient-reported outcomes: an essential component of oncology drug development and regulatory review Vol 19 May 2018

- **percezione diretta** da parte del paziente dell'impatto di un farmaco, senza la mediazione o l'interpretazione di un clinico
- **sfida** che accomuna le **agenzie regolatorie**
- **valutazioni dirette** dei pazienti, soprattutto in ambito oncologico, per avere contezza dei **reali effetti delle terapie** e misurarne meglio il **rapporto beneficio/rischio**
- **misure** oggettive e rigorose, standard di **raccolta dei dati** riconosciuti internazionalmente, affidabili e applicabili in diversi contesti

REPORT **Science**

## Digitization of multistep organic synthesis in reactionware for on-demand pharmaceuticals

Philip J. Kitson, Guillaume Marie, Jean-Patrick Francoia, Sergey S. Zalesskiy, Ralph C. Sigerson, Jennifer S. Mathieson, Leroy Cronin\*

Science 19 Jan 2018:  
Vol. 359, Issue 6373, pp. 314-319  
DOI: 10.1126/science.aao3466



A 3D-printed reactor makes medicines on demand.

- Partendo da composti di partenza semplici e ampiamente disponibili, è stato prodotto con una stampante 3D il baclofen
- Produzione on-demand di prodotti chimici e farmaci scarsamente disponibili, difficili da realizzare in strutture di grandi dimensioni?
- Incoraggiare la produzione di medicinali usati troppo raramente per giustificare la produzione commerciale convenzionale?
- Quale impatto e quali rischi per i pazienti?
- Nuovi processi regolatori per la sicurezza dei farmaci?

## **Il futuro: consapevolezza concreta del presente**

L'utile ed il funzionale per garantire risposte concrete ai bisogni dei pazienti che devono ricevere la terapia appropriata, sulla base delle linee guida condivise dalla Comunità Scientifica nazionale e internazionale nel miglior rapporto costo-beneficio

***"Intelligence is the ability to adapt to change"***

***"Ricordatevi di guardare le stelle e non i vostri piedi...Per quanto difficile possa essere la vita, c'è sempre qualcosa che è possibile fare, e in cui si può riuscire."***

***Stephen Hawking***

