

Farmaci innovativi per il miglioramento della cura del paziente

Francesco Cognetti

Istituto Nazionale Tumori 'Regina Elena'

Roma

Abbiamo argomenti per credere che la cura del cancro è dietro l'angolo?

- Dati epidemiologici
- Limitazioni

Perché la cura del cancro potrebbe essere dietro l'angolo?

Nuove conoscenze

Nuovi strumenti

- Biopsie liquide
- L'avvento della medicina di precisione e degli agenti molecolari mirati
- L'aumento dell'immunoncologia

Strumenti precedenti applicati alla malattia metastatica

Chirurgia per i pazienti metastatici

Radioterapia post-operatoria

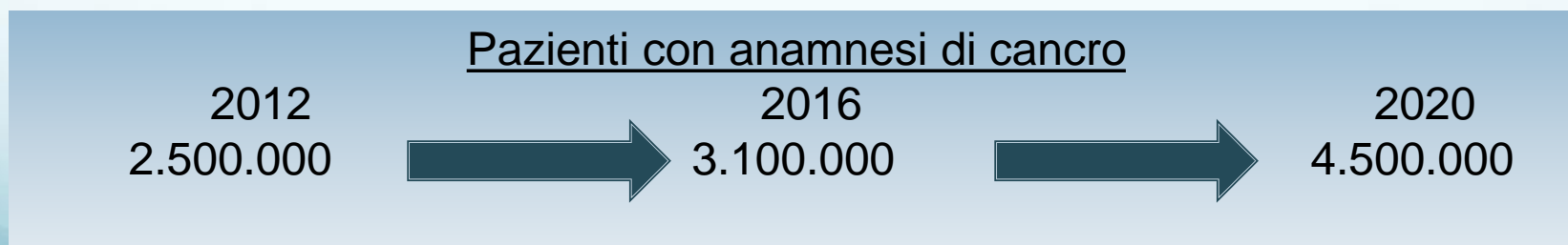
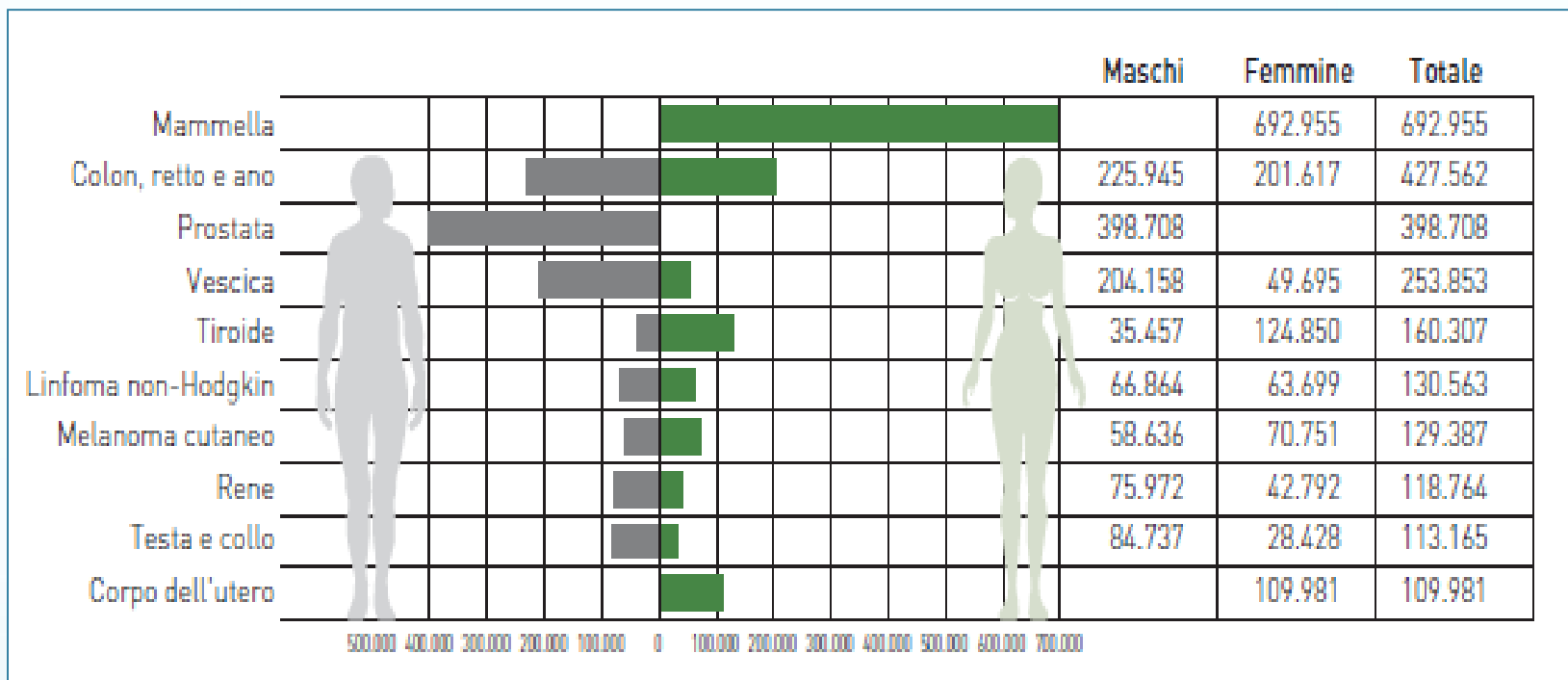
Le nuove sfide

- Creare un Network tra i protagonisti della cura del cancro
- Semplificare le normative ed accelerare i processi

L'impatto per sanità pubblica dei tumori in Italia

- Incidenza stabile con **365.000** nuovi casi di tumore diagnosticati nell'anno
- Approssimativamente **1.000 nuovi casi** diagnosticati al giorno
- **176.217** decessi per tumore (in riduzione)
- Il cancro seconda causa di morte (29% dei 608.000 decessi)
- Ogni giorno **485 decessi** per tumore

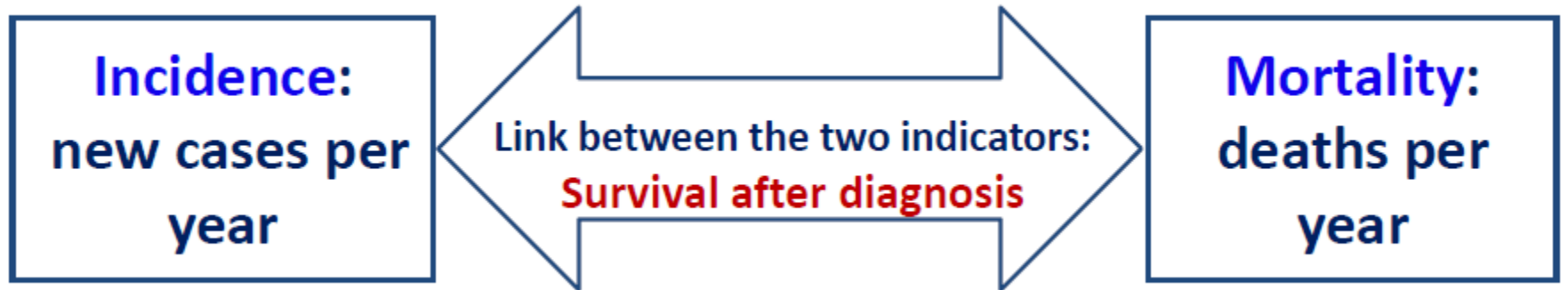
La Prevalenza del Cancro in Italia*



* Rapporto AIRTUM 2016

- L'aumento della prevalenza è conseguenza di:
 - Aumento dell'incidenza
 - Riduzione della mortalità (diretta conseguenza di un significativo miglioramento dell'efficacia terapeutica dei trattamenti a nostra disposizione.)

Measures of the risk of cancer in a population



- ✓ La sopravvivenza dopo la diagnosi non viene misurata nella popolazione, ma tra i casi incidenti.
- ✓ La sopravvivenza elevata dopo la diagnosi implica meno decessi rispetto ai casi della popolazione generale: Mortalità \ll Incidenza
- ✓ Un cancro è *curato* quando il rischio di morte del sopravvissuto diventa quasi uguale al rischio di morte per altre cause (mortalità di fondo) nella popolazione generale della stessa età e sesso.

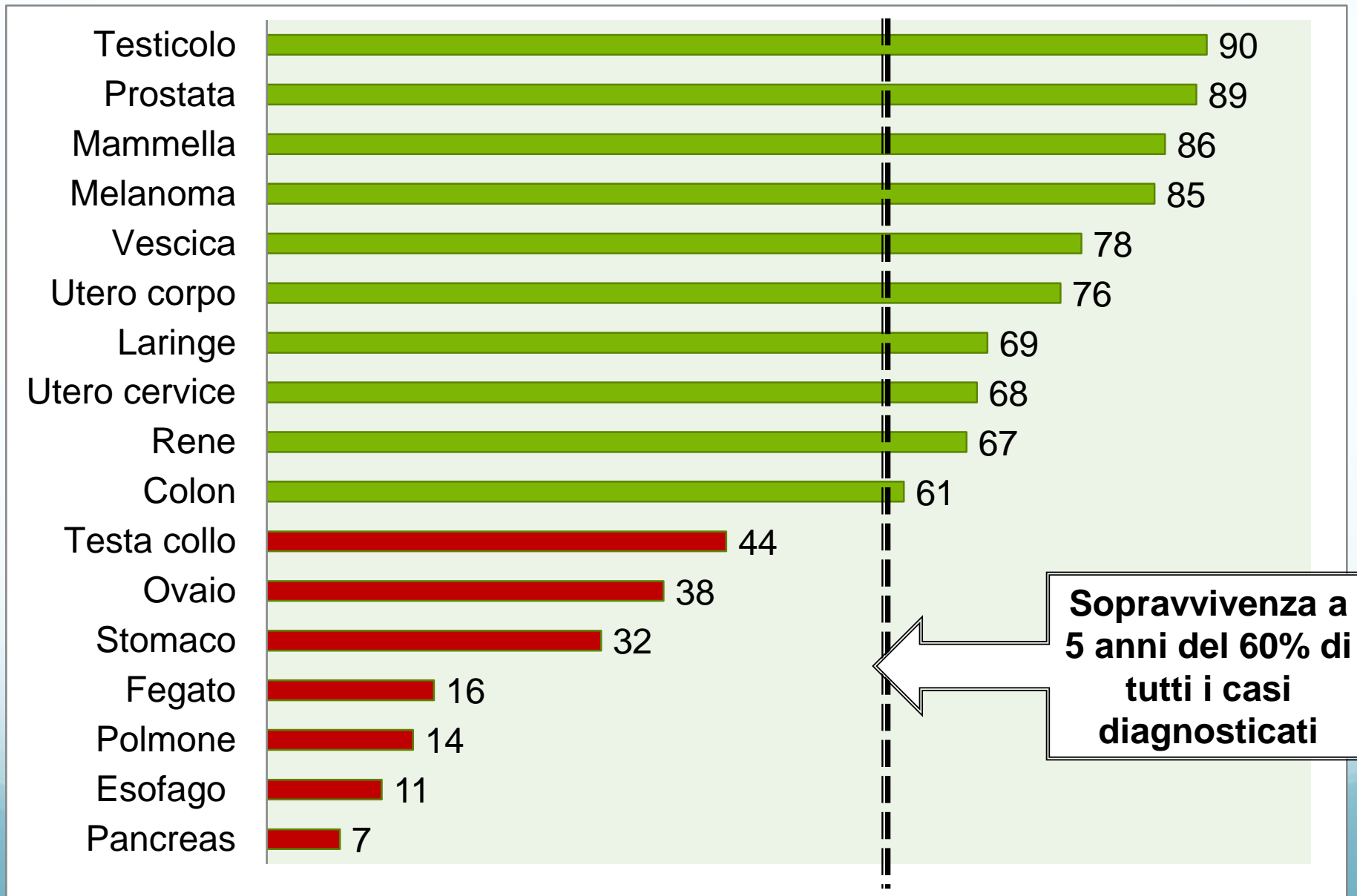
The Definition of a Cancer Survivor

(National Coalition for Cancer Survivorship¹)

“A ‘Cancer Survivor’ is defined as anyone with a history of cancer, from the time of diagnosis and for the remainder of life, whether that is days or decades.”²

1. Rowland JH et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:5101-5104.
2. Clark EJ. You have the right to be hopeful. 2004. <http://www.canceradvocacy.org/resources/publications/hopeful.pdf>.

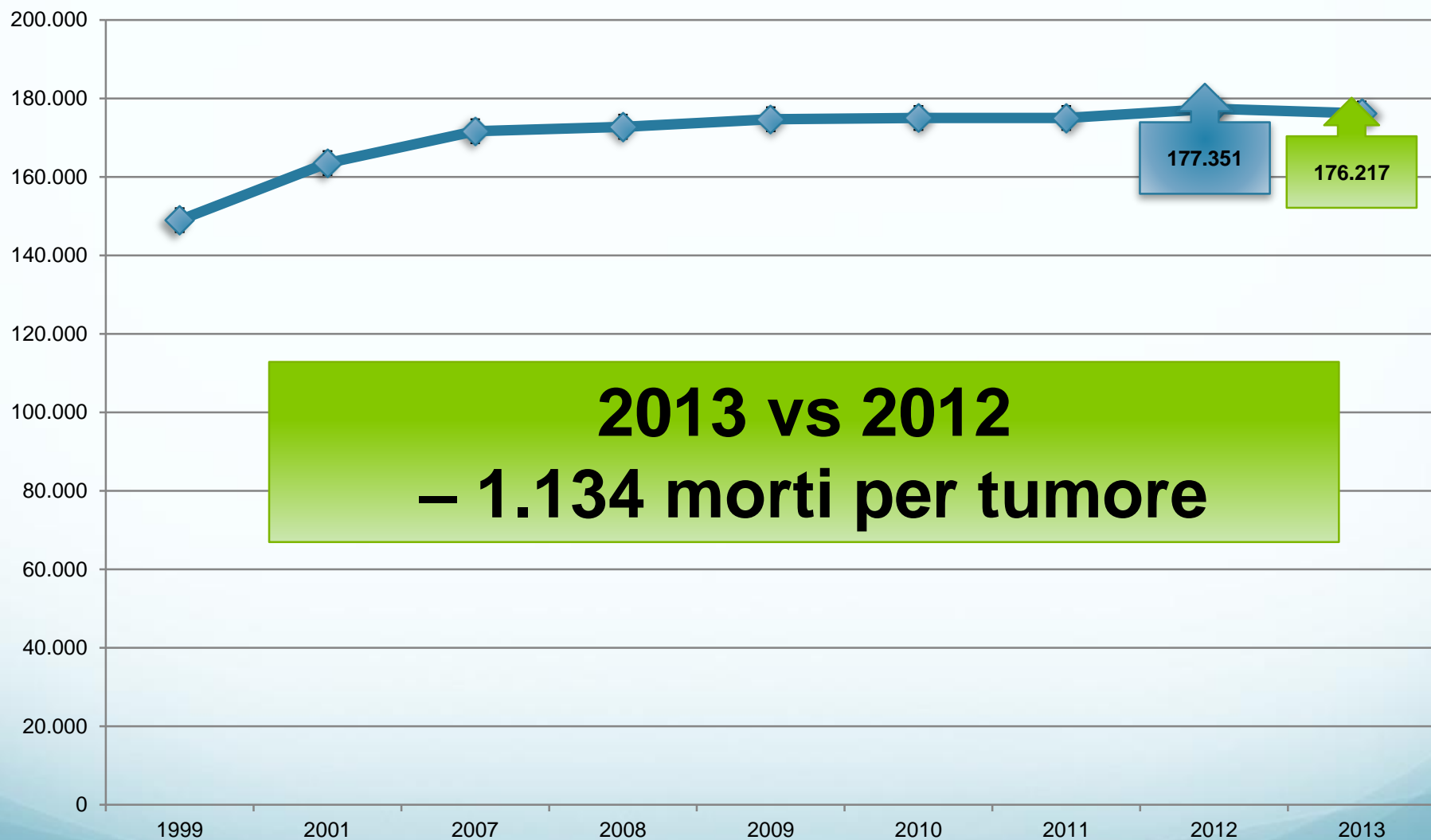
Sopravvivenza (%) a 5 anni per sede tumorale in Italia



Guadagno di sopravvivenza

Sede	Casi 2016	Guadagno	Persone vive
Mammella F	50.200	+ 2%	1004
Colon-retto	52.400	+ 6%	3144
Polmone	41.300	+ 2%	826
Prostata	34.400	+3%	1032
Vescica	26.600	+1%	266

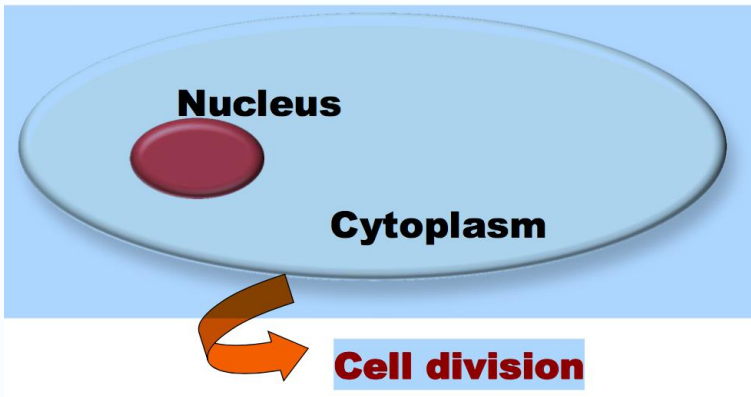
Numero di decessi per tumore in Italia



Risultati della ricerca nel miglioramento delle terapie

- Selezione dei pazienti
- Miglioramento della chemioterapia
- Identificazione di alterazioni genomiche per terapie target
- Identificazione di checkpoint e sviluppo dell'immunoterapia
- Umanizzazione

Cell biology in 1981

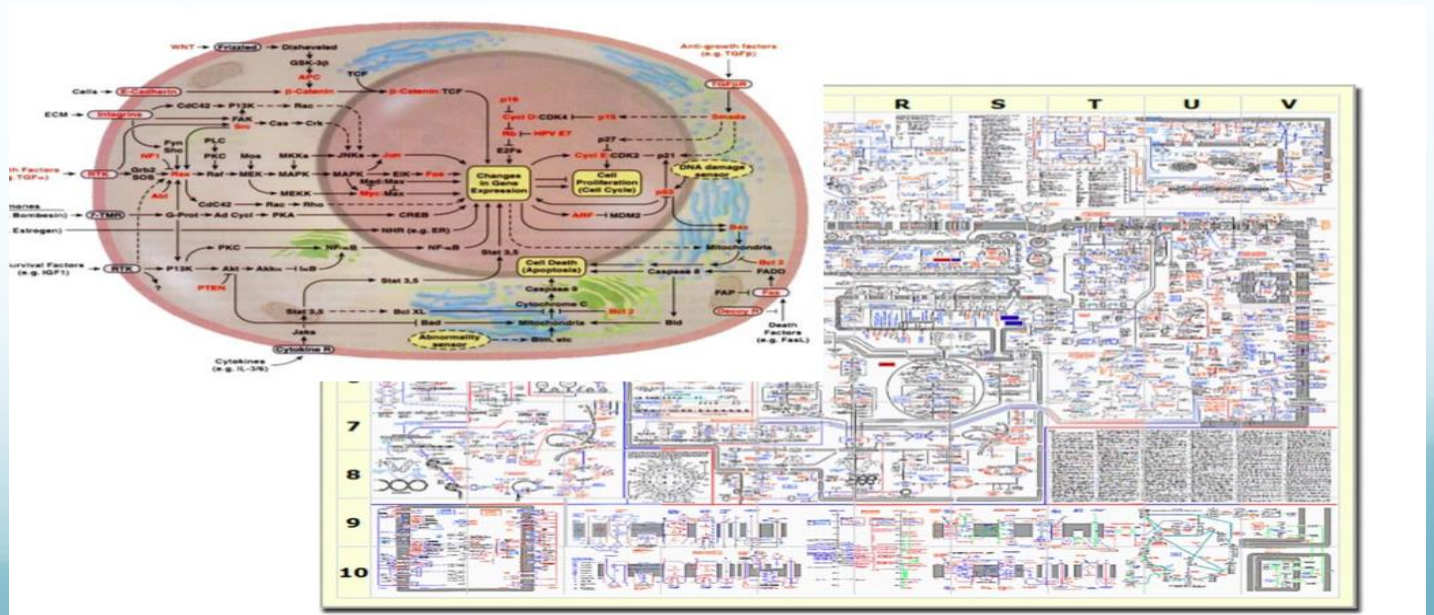


Some pathways are repeatedly affected

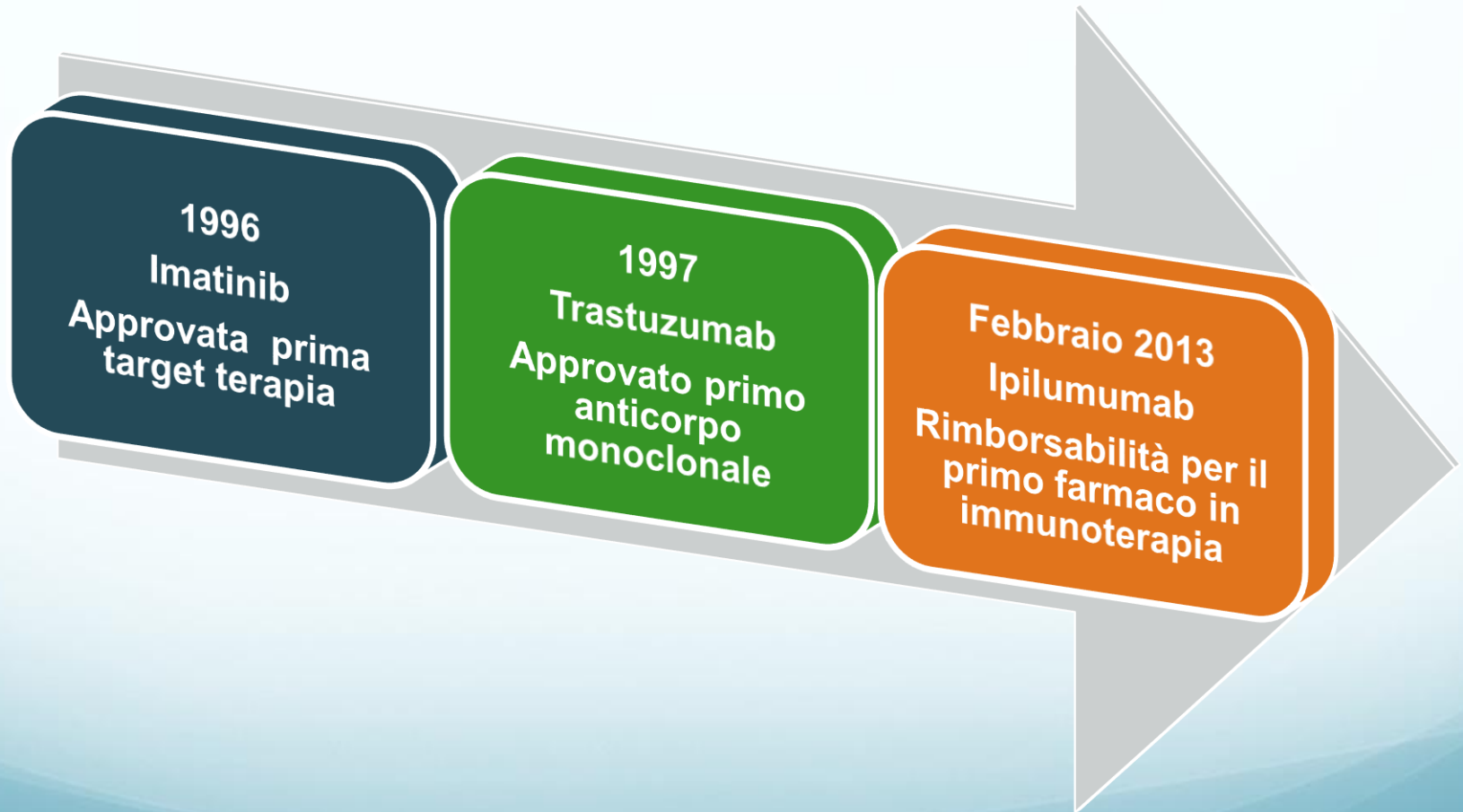


Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Hanahan D and Weinberg R, Cell 2011

I circuiti molecolari del cancro...



Sviluppo delle “nuove” terapie in Oncologia

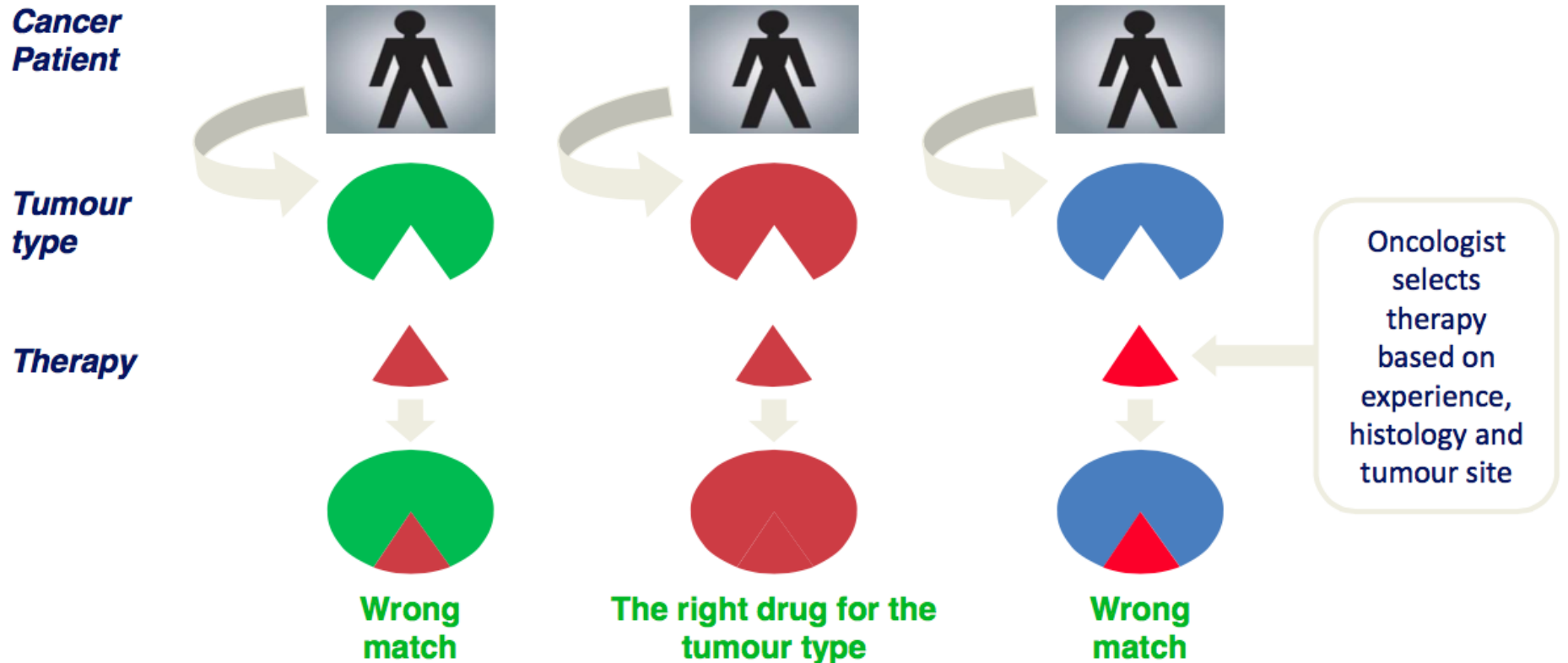


...e fino ad oggi (2017)

Trastuzumab (Herceptin)
Bevacizumab (Avastin)
Lapatinib (Tyverb)
Imatinib (Glivec)
Sunitinib (Sutent)
Erlotinib (Tarceva)
Gefitinib (Iressa)
Cetuximab (Erbitux)
Panitumumab (Vectibix)
Sorafenib (Nexavar)
Temsirolimus (Torisel)
Everolimus (Afinitor)
Pazopanib (Votrient)

Aflibercept (Zaltrap)
Vemurafenib (Zelboraf)
Pertuzumab (Pergeta)
Regorafenib (Stivarga)
Afatinib (Giotrif)
TDM-1 (Kadcyla)
Ipilimumab (Yervoy)
Crizotinib (Xalkori)
Axitinib (Inlyta)
Denosumab (Xgeva)
Abiraterone (Zytiga)
Enzalutamide (Xtandi)
Dabrafenib (Tafinlar)

Precision medicine aims at selecting the right therapy

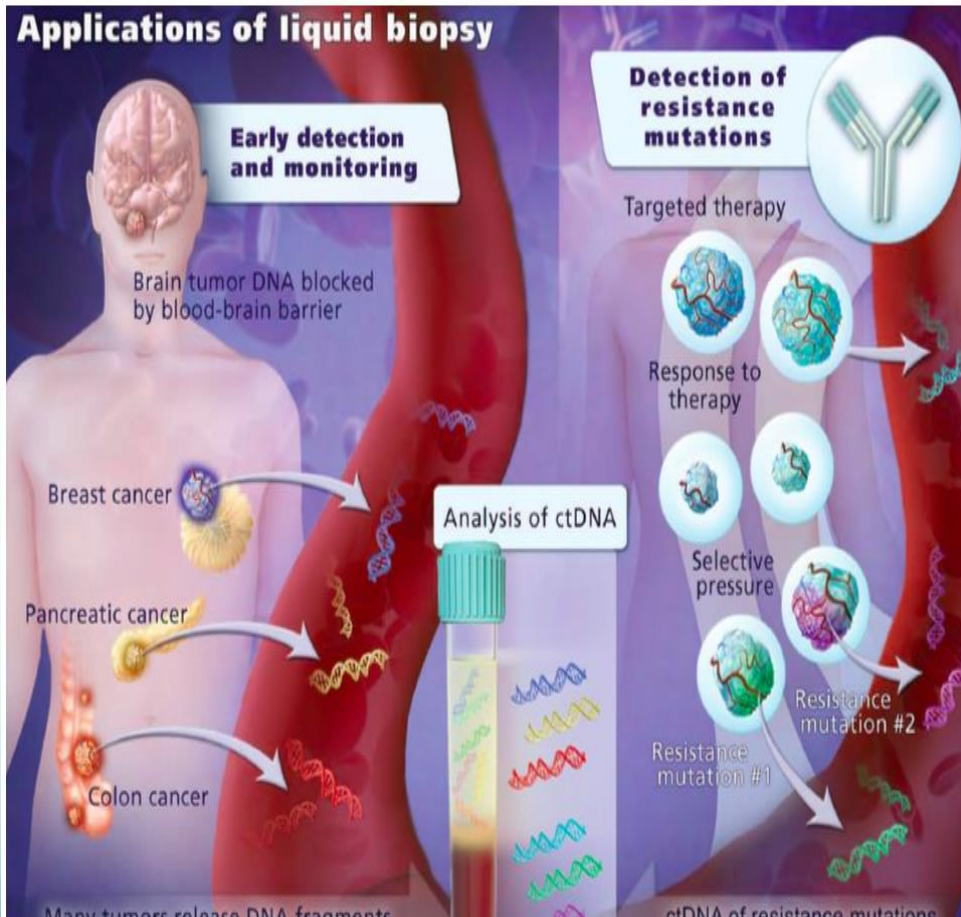


Adapted from D Weaver

NEW TOOLS

- Liquid biopsies
 - Can allow earlier detection of the disease
 - Earlier identification of treatable genomic alterations □
 - Potential monitoring of residual disease
- New anti-cancer therapies: MTA and immunomodulator
- Recurrent altered pathways in cancer cells
 - Have fostered the development of MTA
 - And their use in metastatic and sometimes adjuvant setting
- The advent of immuno-oncology
 - A new paradigm
 - A large spectrum of activity
 - A wave beyond T-cell modulation

Liquid biopsies open a complete new perspective



ctDNA is a direct measurement of cancer DNA, rather than an indirect measure of the effects of cancer
→ Higher specificity

Le terapie oncologiche

Systemic therapy



Radiation



More sophisticated XRT

Surgery



Less mutilating and organ-sparing



TARGETED THERAPIES

The blue-print from
Hallmarks of cancer

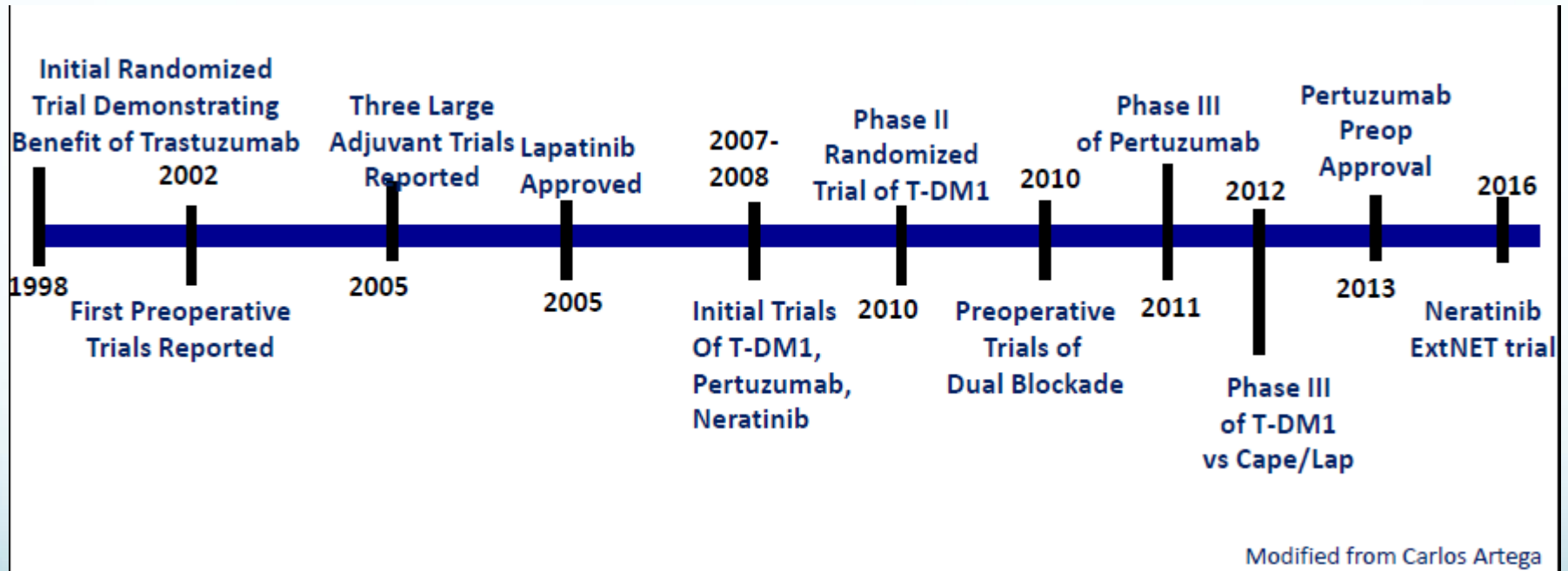
CHEMOTHERAPY

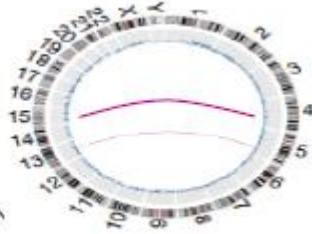
Combination CT
Adjuvant CT

IMMUNOTHERAPIES



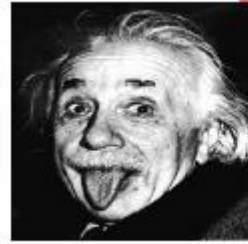
In 2016, ≈90% of women diagnosed with early (operable) HER2+ breast cancer are potentially cured





Stupid Cancers

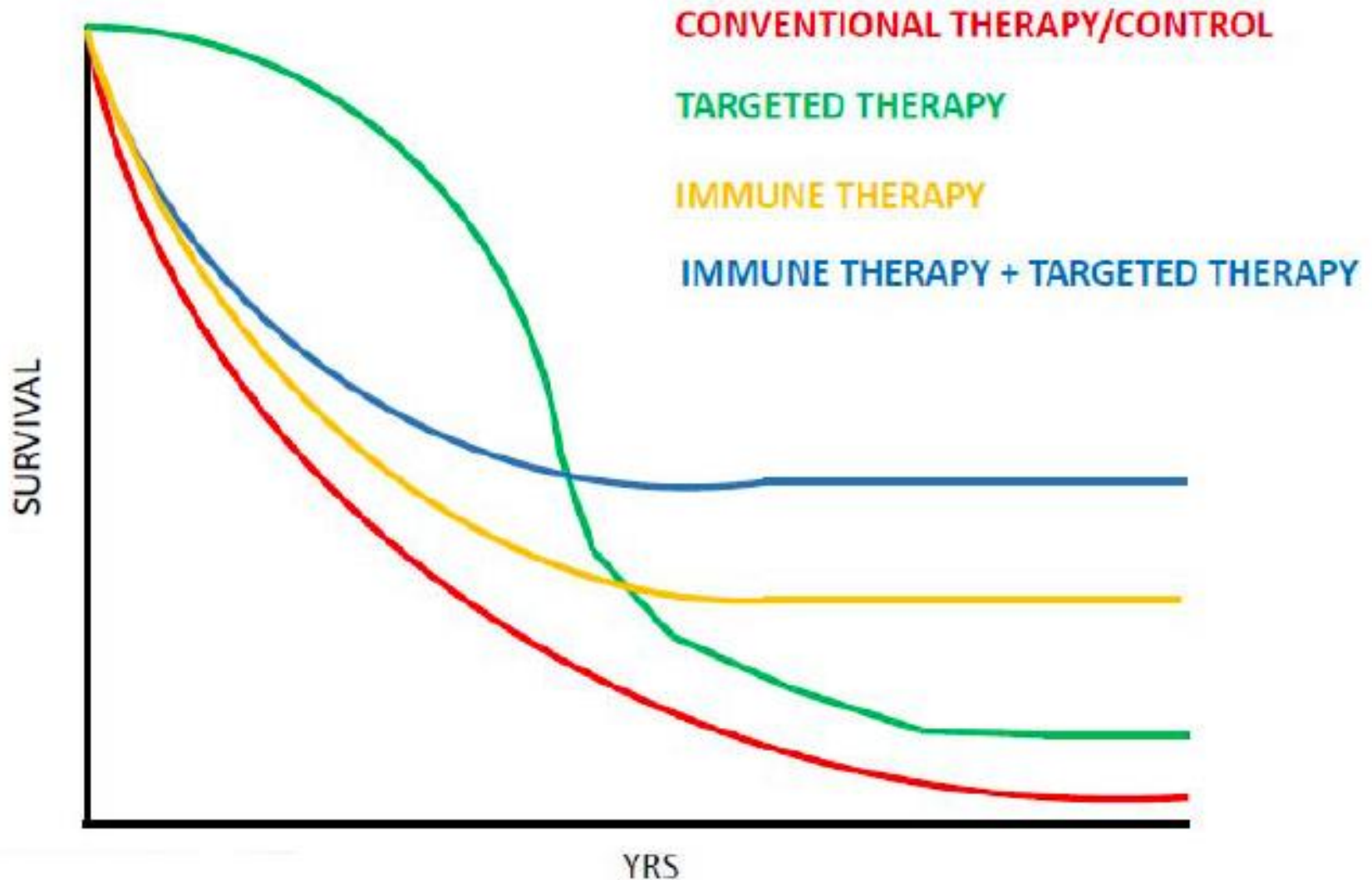
Single dominant mutation
Small mutational load
Monotherapy is effective
Resistance rare, late, same pathway



Smart Cancers

Multiple mutational drivers
Large mutational load
Multi-targeted therapy required
Resistance common, early
High intra tumor heterogeneity

Cambiamenti nell'efficacia delle terapie in oncologia



Parametri per la valutazione di un farmaco innovativo

- Vantaggio relativo per l'end-point di efficacia considerato
- Vantaggio assoluto per l'end point di efficacia considerato
- Tossicità dimostrata
- Impiego generalizzabile in tutti i pazienti
- Incidenza della patologia considerata
- Terapie alternative possibili

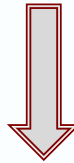
From drug approval to drug access: the rules of the game

(there is a method to the madness*)

Goal	Player	Rule	Outcome
Approval	Regulators (FDA, EMA)	Efficacy	Yes No Conditional
Reimbursement	Payers (AIFA)	Cost effectiveness	Full Risk-sharing PbR Capping
Access	Local Boards	Comparative/relative effectiveness	Guidelines Recommendation

«there is a method to the madness»

Drug reimbursement : AIFA



Cost-effectiveness

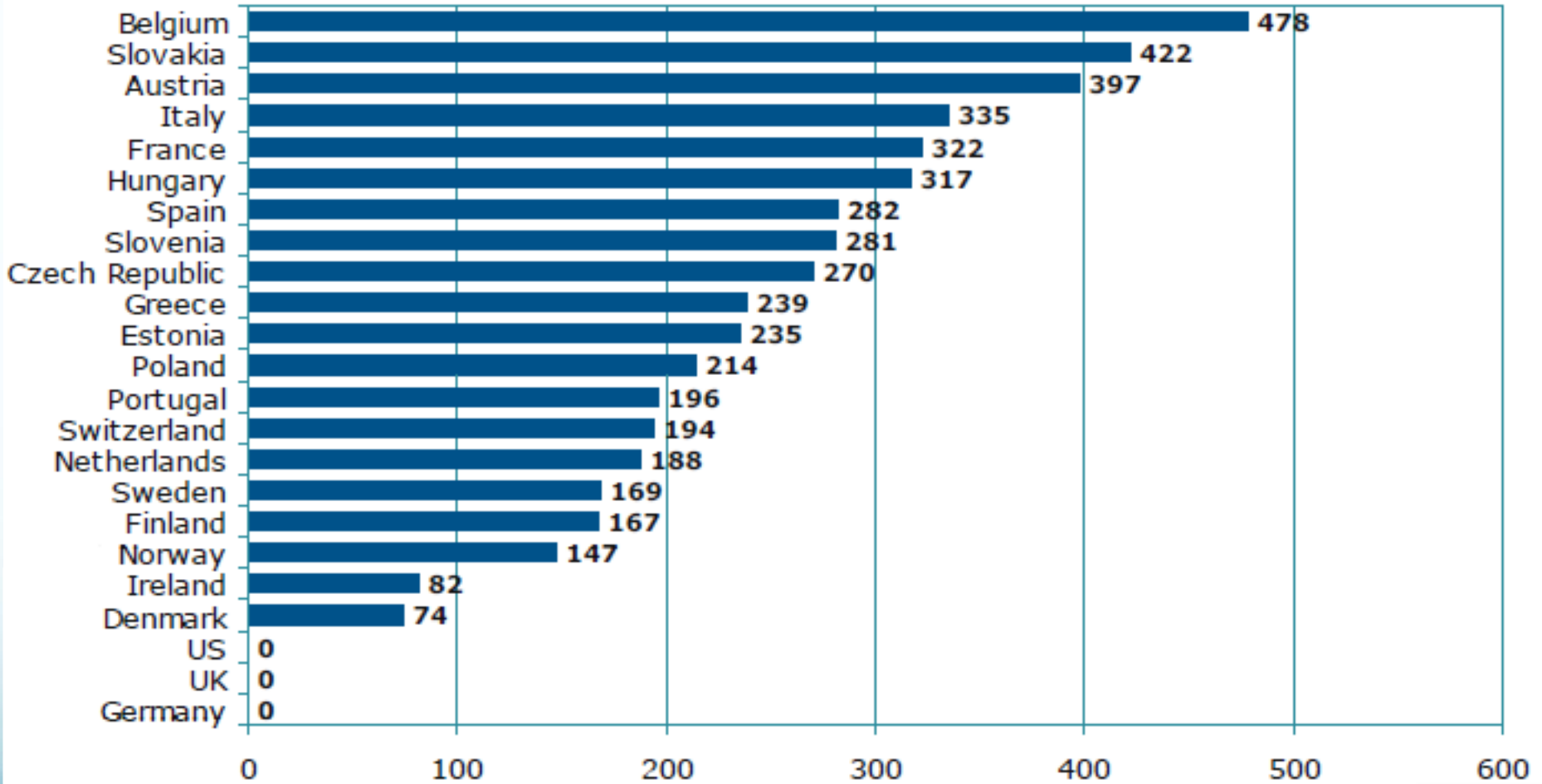
(cost x unit of outcome or value for money)

Elements of the cost-effectiveness analysis

- **Severity of the disease**
- **Absolute risk reduction**
- **Safety**
- **Price policy (risk-sharing, PbR)**

Cost-effectiveness is not enough...

Market access delay in EU (days)



Source Efpia 2007 (www.efpia.org)

Sperimentazioni per area terapeutica

SC autorizzate nel 2015: 672

Area terapeutica (classificazione MedDRA)	2015			
	SC	%	% cumulata	Δ % 2015/2014
Neoplasie	249	37,1	37,1	-1,8
Malattie del sistema nervoso	49	7,3	44,3	0,4
Malattie del sistema cardiovascolare	42	6,3	50,6	-0,2
Malattie virali	40	6,0	56,5	2,5
Malattie del sistema ematico e linfatico	35	5,2	61,8	-0,9
Malattie del metabolismo e della nutrizione	34	5,1	66,8	2,2

Sperimentazioni per anno e fase terapeutica

SC autorizzate nel quinquennio: 3.220

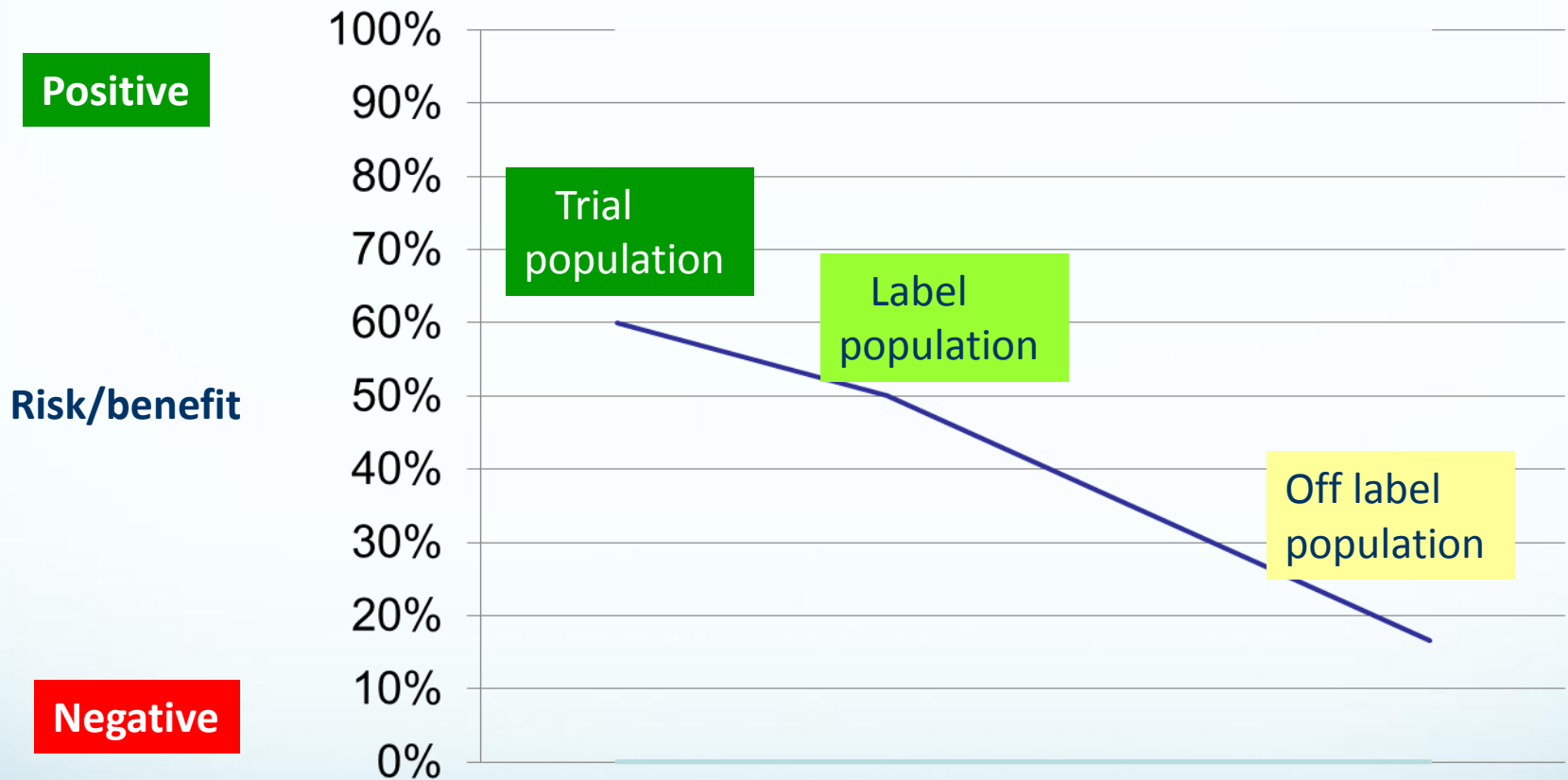
Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2011	46	6,8	261	38,6	284	42,0	82	12,1	3	0,4	676	21,0
2012	41	5,9	258	37,0	308	44,2	87	12,5	3	0,4	697	21,6
2013	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	583	18,1
2014	60	10,1	217	36,7	258	43,6	56	9,5	1	0,2	592	18,4
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672	20,9
Totale	284	8,8	1.152	35,8	1.423	44,2	348	10,8	13	0,4	3.220	100,0

Personalized treatment options beyond the guidelines

- Clinical trials
- Compassionate use
(FDA: *Expanded Access Program*)
- Off label use

- **Legge 648/1996: medicinali erogabili a totale carico del SSN.**
- **Legge 94/1998: normativa sull'uso speciale dei farmaci «Legge Di Bella».**

The efficacy - effectiveness gap



- 3,2 miliardi per farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
- 2,9 miliardi per farmaci antimicrobici
- 2,7 miliardi per farmaci per il sistema cardiovascolare

Sostenibilità???

I motivi dell'aumento della spesa farmaceutica oncologica in Italia

- ❖ **Cronicizzazione di molte malattie tumorali**
- ❖ **Incremento dei tassi di incidenza**
- ❖ **Incremento della popolazione anziana malata**
- ❖ **Accelerazione nella scoperta di nuovi farmaci**
- ❖ **Costi dei farmaci innovativi biomolecolari sempre più elevati (per incremento dei costi di ricerca e sviluppo, rapida “obsolescenza” vista la continua innovazione)**

4 pilastri

- **Equità:** annullare il divario fra le varie realtà del paese
- **Qualità:** innalzare “il livello” di sistema attraverso due azioni (azione sui modelli organizzativi per la presa in carico e forte spinta alla ricerca e innovazione tecnologica)
- **Genesi della conoscenza:** promuovere la ricerca, i sistemi informativi
- **Informazione e comunicazione:** favorire la partecipazione ai processi di prevenzione e cura



Tabella 5.4 INNOVAZIONE IN ONCOLOGIA – LA RETE ONCOLOGICA

Azioni Programmatiche Triennio 2011 – 2013

- Definire i percorsi assistenziali programmati per le principali patologie e situazioni cliniche.
- Assicurare la presa in carico dell'assistito nell'intero percorso assistenziale
- Assicurare la multidisciplinarietà dell'assistenza attraverso l'istituzione di gruppi specifici per patologia.
- Favorire l'inserimento dei pazienti in programmi di ricerca clinica
- Promuovere la creazione di infrastrutture finalizzate alla ricerca clinica (ad esempio biobanche)
- Garantire equità all'accesso alle cure oncologiche a tutti i cittadini
- Definire percorsi di cura condivisi per specifiche patologie oncologiche (clinical pathways o PDTA)
- Sviluppare modelli organizzativi volti ad ottimizzare il coordinamento e l'integrazione dei percorsi di cura oncologici, riabilitativi, e di cure palliative, sulla base dei bisogni espressi dai pazienti
- Sperimentare sistemi di gestione innovativi basati sulla retribuzione di percorsi di cura, piuttosto che sulla singola prestazione.
- Definire una piattaforma condivisa di informazioni del paziente disponibili alle istituzioni / figure professionali coinvolte nell'assistenza: sistemi informativi, cartelle telematiche, linee guida, registri di patologia, ecc.
- Valorizzare le risorse dal volontariato operativo a livello ospedaliero e sul territorio
- Creare un network delle Reti oncologiche regionali, Rete delle reti, la cui governance è demandata al Ministero della Salute

Accesso ai farmaci

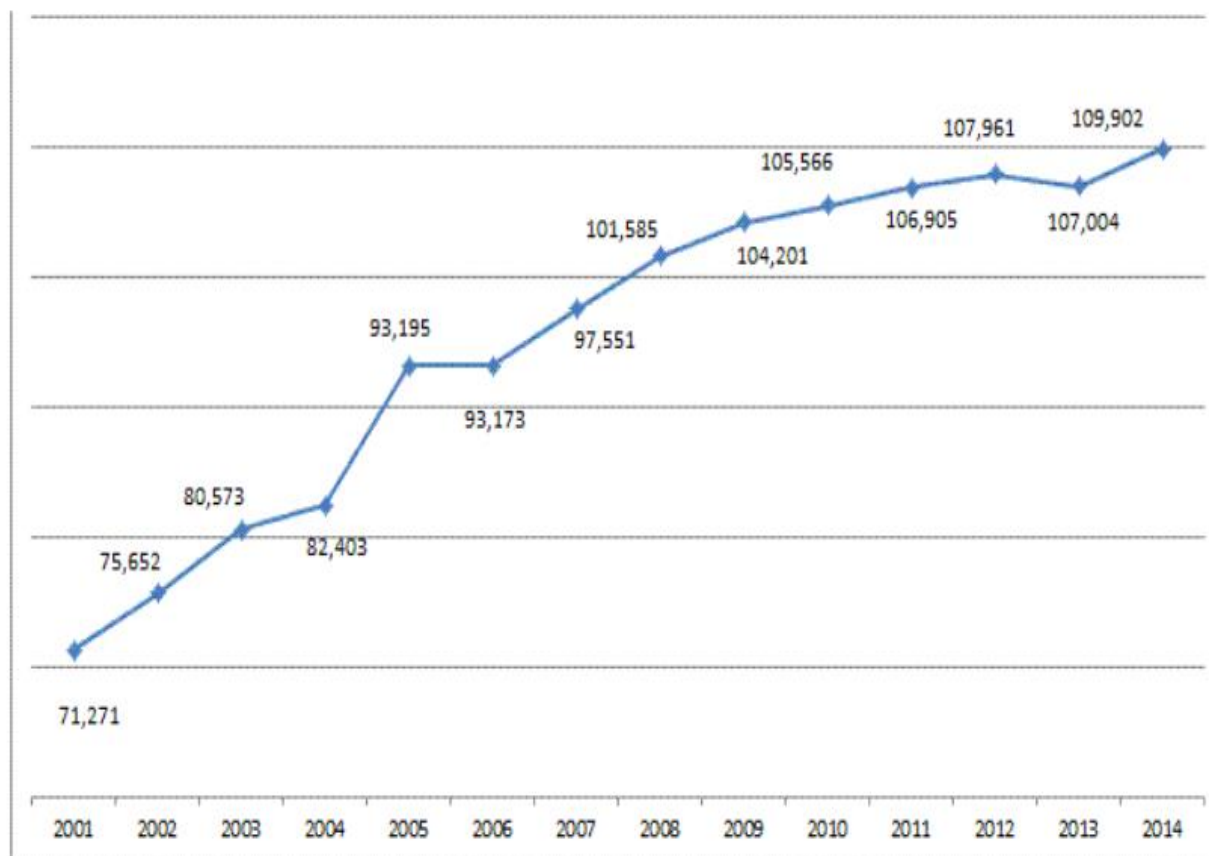
- Uguali diritti per tutti i pazienti alla “migliore cura”
- Impatto clinico (efficacia, tossicità, qualità di vita)
 - Innovatività
- Rapporto valore/costo
 - Compatibilità con le risorse
 - Costi e sistemi di rimborso
- Tempi di accesso

Tumori, 96: 1010-1015, 2010

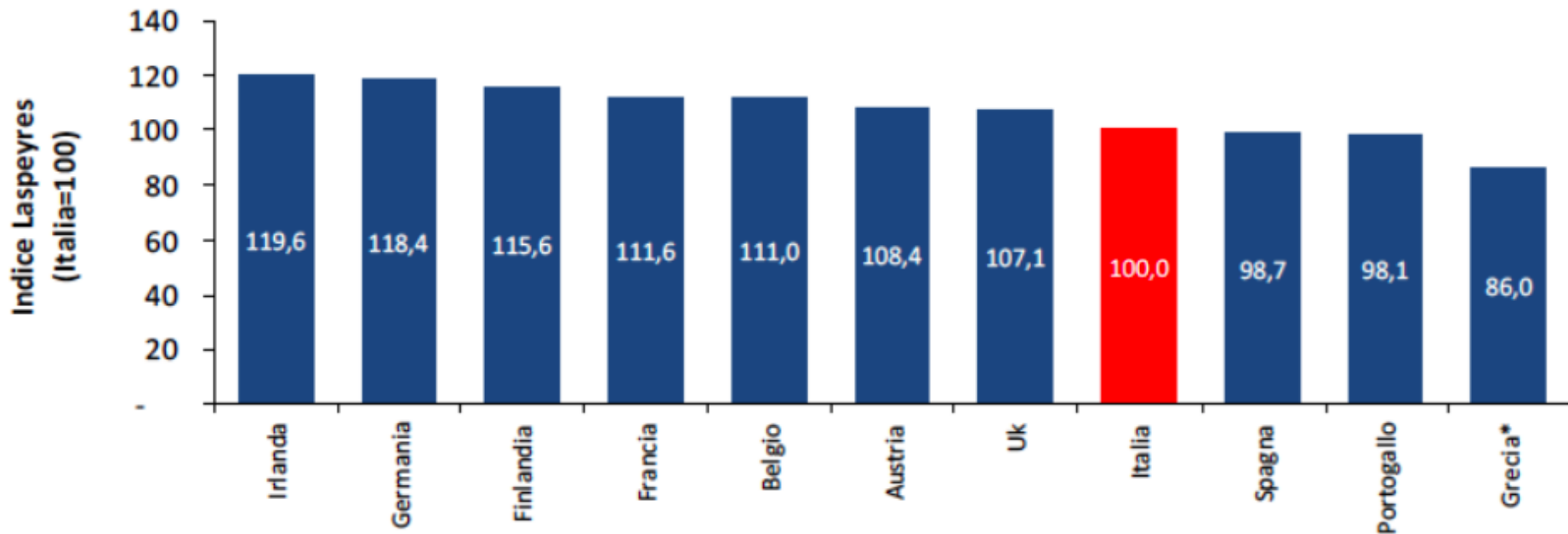
Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society of Medical Oncology (AIOM)

Stefania Gori¹, Massimo Di Maio², Carmine Pinto³, Oscar Alabiso⁴,
Editta Baldini⁵, Giordano Domenico Beretta⁶, Orazio Caffo⁷, Cinzia Caroti⁸,
Lucio Crinò¹, Michelino De Laurentiis⁹, Angelo Dinota¹⁰, Francesco Di Vito¹¹,
Vittorio Gebbia¹², Lucio Giustini¹³, Claudio Graiff¹⁴, Michele Guida¹⁵,
Giorgio Lelli¹⁶, Marco Lombardo¹⁷, Antonio Muggiano¹⁸, Fabio Puglisi¹⁹,
Sante Romito²⁰, Luigi Salvagno²¹, Pierosandro Tagliaferri²²,
Edmondo Terzoli²³, Marco Venturini²⁴ on behalf of AIOM Working Group
"Interaction with Regional Sections" (2007-2009)

Quanto spende il SSN?



Prezzi medi dei farmaci in Europa



* non include il dato ospedaliero

La sostenibilità dell'innovazione in Oncologia

QUALI STRATEGIE PER GARANTIRE LE CURE E CONTENERE I COSTI?

- ✓ Uso appropriato dei farmaci (registro AIFA, reti oncologiche regionali),
- ✓ Ridefinizione della rilevanza clinica di un nuovo farmaco
- ✓ Sviluppare la ricerca sui biomarcatori predittivi di risposta clinica

Modify the regulatory environment

Molte vite sono tragicamente finite non dal cancro ma dalla burocrazia

Positive phase II/III trials



Marketing approval

Rendere disponibili nuovi farmaci contro il cancro prima di essere commercializzati dovrebbe essere un obiettivo della comunità.

Non siamo limitati dalla scienza ma dalla nostra capacità di utilizzare adeguatamente le informazioni e i trattamenti che abbiamo già. (De Vita)

Conclusioni

Non ci sarà mai un mondo senza cancro

- ✓ È nella nostra biologia
- ✓ Ogni giorno milioni di cellule si dividono
- ✓ Questo rappresenta troppe opportunità per danni o errori

Ma possiamo probabilmente trasformare anche il cancro metastatico in una malattia cronica...

Mentre si cerca di rafforzare la prevenzione



Arigato

Gracias

Thank
You

T.U.

T.U.

Merci

Danke

Grazie