officinamalattierare@dossetti.it



**Dott. ssa FRANCESCA PATARNELLO**

Direttore HTA, Clinical Safety e Medical Information GLAXOSMITHKLINE Verona

## HTA E MEDICINA PERSONALIZZATA

La medicina personalizzata viene definita come “il giusto trattamento per la persona giusta al momento giusto”. Vi sono due principali portatori di interesse da tenere in considerazione: i pazienti, interessati ad una medicina che tiene in maggiore conto delle caratteristiche della persona, e i Sistemi Sanitari, interessati a non trattare in modo non differenziato intere popolazioni con evidente spreco di risorse ed inutile esposizione a rischi.

Sul fronte della ricerca, attraverso alcune iniziative, tra cui “Critical Path Initiative” dell’FDA si sono posti dei correttivi alla concentrazione degli investimenti sulla ricerca di farmaci per malattie ad ampia prevalenza spostandoli verso l’area specialistica e verso le target therapies. Contemporaneamente si è sollecitato lo sviluppo di nuovi test diagnostici (specialmente genetici) e, in qualche caso, si è giunti alla ricerca combinata dei due (test e farmaco).

E’ importante anche considerare che da un punto di vista metodologico gli strumenti attuali come i trial randomizzati comparativi , studiati per raggiungere risultati validi “in media” possano non essere del tutto adeguati a studiare popolazioni per le quali la risposta individuale è l’obiettivo principale. Un potenziale ridisegno dei metodi e delle caratteristiche dei trials, cosi’ come degli endpoint misurati, andrebbe affrontato anche con le autorità regolatorie, come in parte si sta facendo.

Oggi i farmaci che possono essere utilizzati in modo efficace, e/o senza rischi, in popolazioni ben identificate a priori attraverso un iter diagnostico (ad es. presenza di una caratteristica genetica o di una proteina) sono molti, in particolare nel campo oncologico e dell’HIV. Spesso sono quelli ai quali può essere riconosciuto un maggiore grado di innovazione, anche perché consentono di dimostrare livelli di efficacia comparativa superiori proprio perché ottenuti in determinate popolazioni selezionate, in contrasto con quelli con elevato rischio di utilizzo “inappropriato” o indirizzati ad un uso “sequenziale o additivo di tutte le alternative disponibili”, tipico del trattamento delle malattie orfane o delle fasi terminali delle malattie gravi.

I piani di sviluppo delle molecole indirizzate a target di malattia molto specifici si differenziano per la scelta dei criteri di inclusione della popolazione, che saranno alla base delle condizioni di registrazione e, di conseguenza delle condizioni di utilizzo stesso. L'elevata "ingegnerizzazione dei trials", e la potenziale scarsa generalizzabilità dei risultati a popolazioni o contesti sanitari diversi da quelli dei trials rappresentano un problema. Tra gli aspetti critici vi è il caso in cui nella pratica clinica l'approccio diagnostico non sia uniformemente disponibile o utilizzato e/o non sia validato. Il limite del trattamento personalizzato è la mancanza di informazioni epidemiologiche indirizzandosi a patologie per le quali la definizione di malattia è intrinsecamente legata alla risposta ad un trattamento, cioè al caso in cui i pazienti sono identificati per il fatto di possedere o mene un determinato gene o una proteina.

Lo studio del reale impatto della medicina personalizzata e gli esiti clinici, economici ed organizzativi e dei connessi problemi etici necessita quindi di valutazioni di HTA contestualizzate alle diverse realtà di utilizzo, così come anche richiamato nella proposta di Piano Sanitario Nazionale 2010-12. La tecnologia da studiare è la combinazione di trattamento e diagnosi, per la quale i costi possono variare con combinazioni di diagnosi + farmaco con impatti diversi. L''HTA può rappresentare uno strumento per valutare in modo congiunto l'aspetto diagnostico e terapeutico, valutando l'effetto complessivo e studiandone il reale impatto in contesti sanitari non omogenei per caratteristiche e aspettative della popolazione e per diffusione e costi dell'approccio diagnostico.



Associazione culturale ONLUS "Giuseppe Dossetti: i Valori - Sviluppo e Tutela dei Diritti"
Via Giulio Salvadori 14/16, 00135 Roma
Tel. +39 06 3389120 - +39 348 8118752 - Fax +39 06 30603259 - www.dossetti.it - segreteria@dossetti.it



ASSOCIAZIONE CULTURALE Giuseppe DOSSETTI I Valori TUTELA E SVILUPPO DEI DIRITTI

PRESIDENTE Ombretta Fumagalli Carulli
PRESIDENTE VICARIO Mario Occhipinti
SEGRETARIO Claudio Giustozzi
Via Giulio Salvadori, 14/16 - 00135 Roma
Tel +39 06 3389120 fax +39 06 30603259 cell. +39 348 8118752
e-mail: segreteria@dossetti.it - http://www.dossetti.it

Farmaci Innovativi

Qualità Efficacia Appropriatezza

II GIORNATA

HTA: FATTORE DI CRESCITA O OSTACOLO ALL'INNOVAZIONE?

Mercoledì, 16 giugno 2010 - ore 08.30 – 14.00 -

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini – Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 – Roma (Piazza San Silvestro)

# Innovazione,

# Sviluppo dei farmaci

# HTA e Medicina

# Personalizzata

"Oggi si conosce il prezzo di tutto e il valore di niente"

Francesca Patarnello

Direttore HTA & Clinical Safety, GlaxoSmithKline, Verona

# Medicina Personalizzata: attese rischi e realtà

GIUSEPPE RECCHIA E ANTONELLA PIRAZZOLI (°)

## MEDICINA PERSONALIZZATA: ATTESE, RISCHI E REALTÀ

1. *Introduzione*

Le attese di pazienti, medici
venti in grado di risolvere bisogn
peutica o solo in parte soddisfatt
La pressante richiesta di nuovi
da neoplasie resistenti al tratta
dell'autismo o il controllo effic
ni per la profilassi della malar
denziano solo alcune delle aree
maceutica.

- Più efficienza nella scoperta attraverso i nuovi bersagli biologici
- Più efficacia e sicurezza nella risposta ai trattamenti attraverso la personalizzazione del trattamento
- Innovazione della terapia attraverso la comprensione dei meccanismi biologici

Da: Scienza, Filosofia e Medi

# Attualità



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**14 giugno 2010**

## The Path to Personalized Medicine

Margaret A. Hamburg, M.D., and Francis S. Collins, M.D., Ph.D.

Major investments in basic science have created an opportunity for significant progress in clinical medicine. Researchers have discovered hundreds of genes that harbor variations contributing to human illness, identified genetic variability in patients' responses to dozens of treatments, and begun to target the molecular causes of some diseases. In addition, scientists are developing new therapies and optimize prescribing by steering patients to the right drug at the right dose at the right time.

We recognize that myriad obstacles must be overcome to

regulatory scie
regulatory pathr
ed approval of
nostics and the
risk-based appr
priate review
more accurate
lidity and clinic
information al
available.

Moving fron

Quotidiano

**CORRIERE DELLA SERA**

Data 14-06-2010
Pagina 23
Foglio 1 / 2

www.ecostampa.it

Il «cammino» del genoma

**Dieci anni dopo** Il 26 giugno 2000 l'annuncio della prima sequenza del genoma

# La ricerca lenta sul Dna È giusto dirci delusi?

*La svolta non c'è stata. Ma i tumori si curano già meglio*

di [illegible] BONCINELLI

È [illegible] più chiaro che esistono due scienze o, almeno due biomedicine: quella seria e progressiva, anche se non necessariamente fulminea, degli scienziati, e quella gridata, sensazionalistica e miracolistica dei media, di alcuni operatori politici e degli investitori. La vera scienza produce sempre nuovi risultati, ma ha un suo ritmo e una sua cadenza. Sa da tempo che senza soldi e senza persone i risultati non si ottengono, ma che non è vero il contrario: soldi e persone non possono produrre di per sé grandi risultati. Per ottenerli occorrono idee, pazienza e anche... un po' di fortuna. E sa soprattutto che le più grandi scoperte sono quelle che non danno risultati immediati. È comprensibile che i comunicatori e gli investitori abbiano un punto di vista diverso: ciò che è importante per loro sono gli annunci clamorosi che colpiscano la fantasia dell'uomo della strada.

L'analisi di questi primi dieci anni del genoma umano — è infatti del 26 giugno 2000 l'annuncio del primo genoma umano sequenziato — è particolarmente significativa. È successo tanto o non è successo niente? Ci sono state grandi scoperte o solo cocenti delusioni? Se siamo qui a parlarne vuol dire che di grosso e di facilmente comunicabile non è successo granché, a parte la scoperta irrilevante ma molto chiacchierata dell'effettivo numero dei geni del nostro genoma. Non è stata scoperta nessuna cura per il cancro o per la malattia di Alzheimer, non è stata sostanzialmente migliorata la condizione delle persone affette dal diabete o da altre malattie molto diffuse, che noi chiamiamo multifattoriali, tutte cose queste che erano state promesse e sbandierate.

Quello che soprattutto è mancato in questi anni è stato il grande avanzamento nella predicibilità delle malattie multifattoriali come il diabete, molte forme di tumore, l'ipertensione, la propensione per alcune malattie degenerative e via discorrendo. I metodi per ottenere questo risultato si sono moltiplicati e vengono offerti a prezzi accessibili, ma il cambiamento epocale non c'è stato. Il momentaneo fallimento è dovuto ad una sopravvalutazione dell'affidabilità del metodo. Questo è basato su associazioni statistiche fra segnali sul Dna e geni mutati; queste valgono per i grandi numeri, ma spesso falliscono nei casi singoli, che poi sono quelli che contano veramente. La questione andrà riconsiderata e non è detto che non si dovrà in futuro ricorrere alla determinazione della sequenza del genoma dei singoli individui.

Detto questo, ciò che è successo è stato per me veramente esaltante. Non si sarà scoperta la «cura» del cancro, ma tutto l'argomento tumori ha fatto un balzo in avanti di proporzioni gigantesche, anche sul piano delle applicazioni cliniche. Conoscere quali geni possono produrre un tumore o contribuire ad aggravarne l'andamento è e sarà di enorme importanza: non ci si accontenta più di una diagnosi di tumore, ma si affianca a tale diagnosi quello che viene definito il «profilo genetico» di quel determinato tumore, con importanti ricadute sulla prognosi e sul trattamento. Sono inoltre avanzate tutte le tecniche di diagnosi sempre più precoce del tumore stesso, una linea di tendenza che potrebbe anche portare alla lunga all'inutilità di vere e proprie cure, perché il tumore «snidato» molto precocemente potrebbe essere rimosso chirurgicamente.

Al primo posto metterei dunque gli avanzamenti sul terreno della lotta ai tumori, anche perché stanno arrivando a maturazione le nanotecnologie mediche, ma al secondo va senza dubbio il fatto che oggi sappiamo sul nostro genoma cose che prima non ci immaginavamo nemmeno. È vero che abbiamo relativamente pochi «geni», se chiamiamo geni i tratti di Dna che codificano specifiche proteine, e che questi sono molto simili a quelli degli scimpanzé, ma stiamo scoprendo il ruolo di tutto il Dna che sta intorno ai geni, Dna del quale prima non si sapeva niente. Da questo punto di vista sta nascendo una nuova biologia molecolare che tra poco farà impallidire tutto quello che avevamo imparato prima. I «mattoncini» di cui siamo fatti sono pochi in sostanza e similissimi a quelli di molti animali, ma la loro disposizione è mirabilmente specifica e obbedisce a meccanismi del massimo interesse che si vanno via via chiarendo.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**Fallimenti**
Il momentaneo fallimento è dovuto a una sopra[illegible] dell'a[illegible]

Patologi[illegible]

**14 giugno 2010**

**Examples of FDA-Approved Drugs and Companion Diagnostics in Clinical Practice.***

| Approved Drug | Mechanism | Approved Companion Diagnostic |
|---|---|---|
| Herceptin (trastuzumab) | Targets HER2 to treat metastatic breast cancer | HER2 immunohistochemistry tests, HER2 gene-amplification tests |
| Erbitux (cetuximab) | Targets EGFR to treat metastatic colorectal cancer | EGFR immunohistochemistry test |
| Gleevec (imatinib) | Targets the cell-surface tyrosine kinase receptor c-kit in gastrointestinal stromal tumors | c-kit immunohistochemistry |

* EGFR denotes epidermal growth factor receptor, and HER2 human epidermal growth fac

**Farmaci approvati**

TAB. 3. *Test predittivi di malattia approvati da autorità sanitarie*

| TEST PREDITTIVO | INDICAZIONE | PRODUTTORE | PREZZO |
|---|---|---|---|
| deCODE T2™ | Diabete | deCode Genetics | 500 US$ |
| deCODE AF™ | Fibrillazione striale | deCode Genetics | ND |
| BRACAnalysis® | Carcinoma ereditario della mammella e dell'ovaio | Myriad Genetic Laboratories | ND |
| COLARIS® | Carcinoma nonpoliposico colorettale ereditario | Myriad Genetic Laboratories | ND |
| COLARIS AP® | Carcinoma e poliposi denomatoda migliare del colon | Myriad Genetic Laboratories | ND |
| MELAP | elanoma ereditario | Myriad Genetic Laboratories | ND |
| C | est | Genelex | 445 US$ |
| | DNA Test | Genelex | 395 US$ |
| | Rischio di metastasi in pazienti con carcinoma mammario | Agendia | ND |
| MILION® test | Canalopatie cardiache comprese Sindrome Qt Lungo (Lqts) e Sindrome di Brugada | Clinical Data, Inc | ND |

**Test predittivi approvati**

# Punti critici: medicina personalizzata e sviluppo dei farmaci

- Farmaci e vaccini rappresentano sia beni per la salute che prodotti industriali
- I processi di R&D sono caratterizzati da un elevato livello di rischio
- L'obiettivo dell'R&D è l'innovazione della terapia attraverso la scoperta e lo sviluppo dei nuovi composti in grado di portare ad un beneficio incrementale per il paziente o per la sanità pubblica

# Programmi e azioni

- Favorire la ricerca industriale che porta a soddisfare i bisogni insoddisfatti di salute
- Diminuire il rischio di fallimento, aumentare l'efficienza della ricerca nelle aree di interesse
- Scoprire e sviluppare farmaci innovativi in grado di soddisfare le aspettative dei pazienti e della sanità pubblica

# La crisi nella ricerca e sviluppo del farmaco negli anni 10



Expert Opinion

1. A brief introduction
2. Escalating R&D costs
3. New drug approvals at a record low
4. Refilling the pipeline
5. The stricter US regulatory landscape
6. Expert opinion

## Key issues in the pharmaceutical industry: consequences on R&D

Nafees N Malik

- Drugmakers' chief priority must be the pursuit of innovative medicines
- Pharmaceutical companies must reduce attrition rates for experimental drugs, particularly during costly late-stage development
- R&D efforts should focus on disease areas in which existing drugs are generally unsatisfactory
- Drugmakers must be more creative

PGx

# Correttivi alla crisi della R&D: the Critical Path

Innovation

Stagnation

**Critical Path Opportunities Report**

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
March 2006

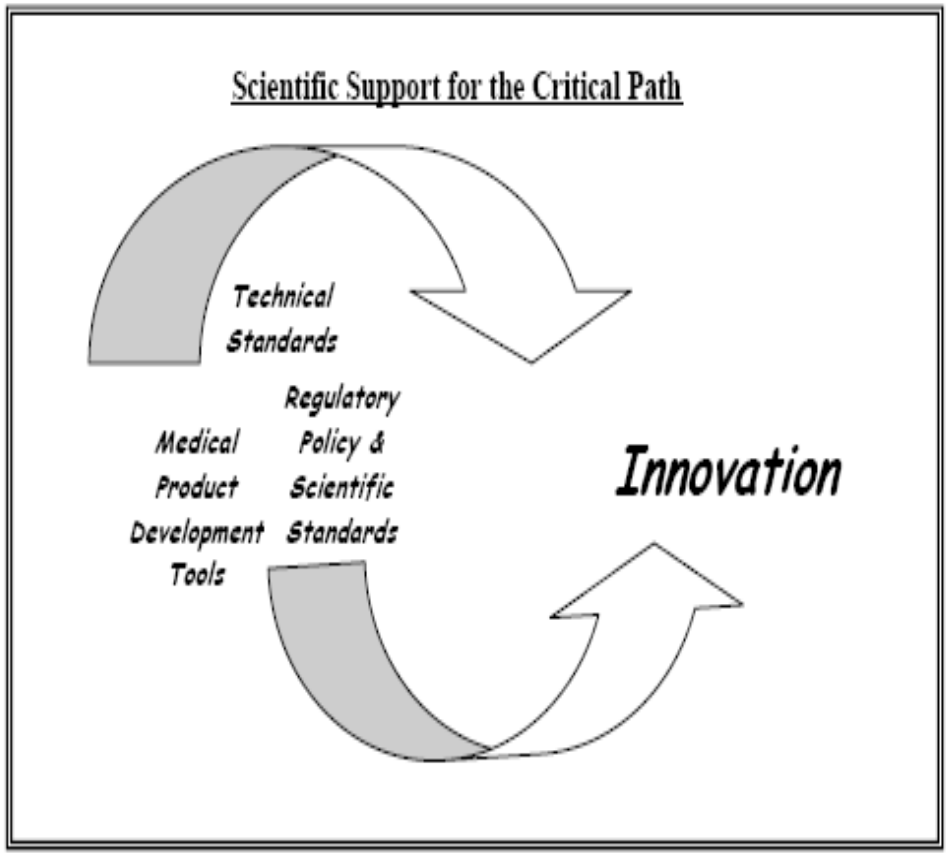


Table 1 C-Path Institute projects (http://www.C-Path.org)

| Development gap | C-Path process | C-Path project | Deliverables |
|---|---|---|---|
| Inconsistent technical methods employed across the industry | Create consortium and process for sharing and validation of methods | Predictive Safety Testing Consortium (PSTC) | New FDA guidances to improve and accelerate preclinical safety testing<br>Increased safety of new drugs |
| Drugs, devices, and diagnostics developed separately. New cancer drugs only 10%–20% effective | Create cross-industry and cross-agency (FDA/NIH/CMS) collaborations to evaluate multiple technologies | Lung cancer diagnostics validation clinical trial with NCI, FDA, and industry | Test to predict lung cancer response<br>Change drug label<br>Model for future drug/diagnostic products |
| Drugs and diagnostics developed separately.<br>Warfarin side effects cost ~$1 billion/year and only half (2 million) of patients who need warfarin get treatment | Create cross-industry and cross-agency (FDA/NIH/CMS) collaborations to evaluate multiple technologies | Genomic-based dosing for warfarin, clinical trial with NHLBI, | Reduce adverse events<br>Increase indicated warfarin |
| High failure rate of clinical trials | Create consortium of orphan disease foundations | Create dis registries valley fev | |

Obiettivi:
Lavorare sui biomarcatori
Innovare la metodologia della ricerca
Studiare nuovi disegni sperimentali
Accorciare i tempi
Ridurre il tasso di attrition
Costruire collaborazioni pubblico private
Innovare la scienza regolatoria
..

# Correttivi alla crisi della R&D

*EUROPE PRIORITIZES DRUG RESEARCH*

## European Union Creates Its Own "Critical Path"

**By Gunjan Sinha**

To lure the biomedical industry to Europe, the European Commission (EC) is throwing out some bait. A proposed initiative under the EC's 7th Framework Programme (FP7), the European Union's primary science funding mechanism, would allocate 1 billion euros over the next 7 years to boost research on therapeutic drugs.

Called the Innovative Medicines Initiative (IMI), the proposal recommends using the funds to establish a committee that will dole out grant money to Europe-based public–private collaborations. The grants will go specifically to research that addresses bottlenecks in the drug development pipeline and will ultimately increase the flow of new drugs hitting the market. The EC is presently discussing details of the initiative interarea," said Jacky Vonderscher, Ph.D., vice president and global head of biomarker development at Novartis. IMI would require industry partners to at least match EC funding, so the actual funds spent on the program could be much larger.

The EC's willingness to support such an initiative is part of its new science strategy. In the face of flagging scientific prowess, one of FP7's stated goals is to transform Europe "into a competitive knowledge-based economy." Consequently, IMI's goals are broader than Critical Path's, Vonderscher said.

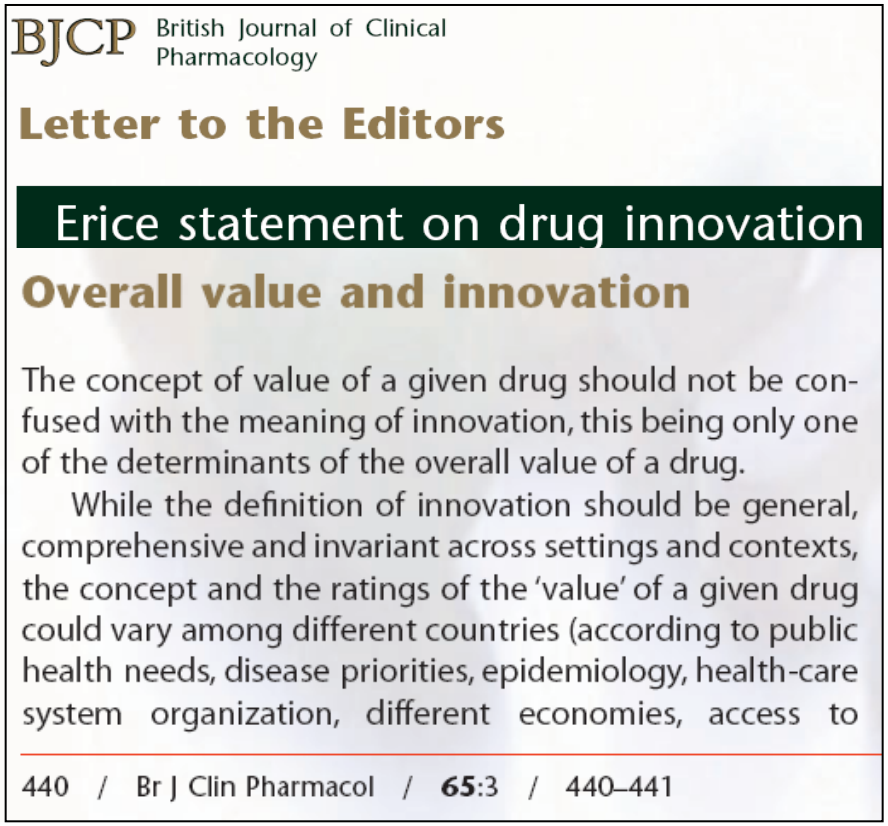
Critical Path attempts to facilitate projects that validate existing technologies to ease the regulatory process. IMI, on the other hand, is focusing on more basic discovery. "We want to achieve synergies," Strandgaard

draws attention to biomedical investment. In a recent report, the European pharmaceutical research group detailed four key bottlenecks in biomedical R&D that IMI is intended to address: predicting drug safety; predicting drug efficacy; data interpretation and sharing; and education and training of all biomedical professionals, including those involved in regulating medicines.

Once the governing body and scientific committee are established, IMI will accept proposals that address those bottlenecks. In its research agenda, IMI placed a high priority on biomarkers that predict drug safety and efficacy for various types of disease. Any group can apply for funds, provided that they collaborate with industrial partners, which can include pharmaceutical and small-

- disegni adattativi

# Valore ed Innovazione Terapeutica



BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

**Letter to the Editors**

## Erice statement on drug innovation

### Overall value and innovation

The concept of value of a given drug should not be confused with the meaning of innovation, this being only one of the determinants of the overall value of a drug.

While the definition of innovation should be general, comprehensive and invariant across settings and contexts, the concept and the ratings of the 'value' of a given drug could vary among different countries (according to public health needs, disease priorities, epidemiology, health-care system organization, different economies, access to

440 / Br J Clin Pharmacol / **65**:3 / 440–441

Valore & Innovazione del Farmaco

Verona, 1-2 dicembre 2009

- Attributi del Valore
  - Costo di produzione
  - Compatibilità ambientale
  - Stabilità e Conservazione
  - Risparmio di sostanze limitate
  - Beneficio clinico incrementale
- Incentivi
  - Regole
  - Prezzi
  - Mercato

# Valutazione dei nuovi prodotti: nuovi indirizzi

**DOCUMENTO PRELIMARE INFORMATIVO**

**SUI CONTENUTI DEL NUOVO**

**PIANO SANITARIO NAZIONALE**

**2010-2012**

**6. LA VALUTAZIONE DELLE NUOVE TECNOLOGIE SANITARIE (HTA)**

Va implementato il ricorso agli strumenti e alle metodologie di *health technology assessment* per garantire un congruo ed efficiente utilizzo delle risorse, soprattutto per l'introduzione delle nuove tecnologie ad alto impatto economico. Occorre che il patrimonio nel settore presente in Italia, costituito dalle diverse esperienze già portate avanti in varie realtà, venga messo in rete, per diffondere le informazioni, facilitare il confronto, costituire una forte base

**COMUNICAZIONE DEL MINISTRO FAZIO**

**ALLA**

**CONFERENZA STATO- REGIONI**

**29 aprile 2010**

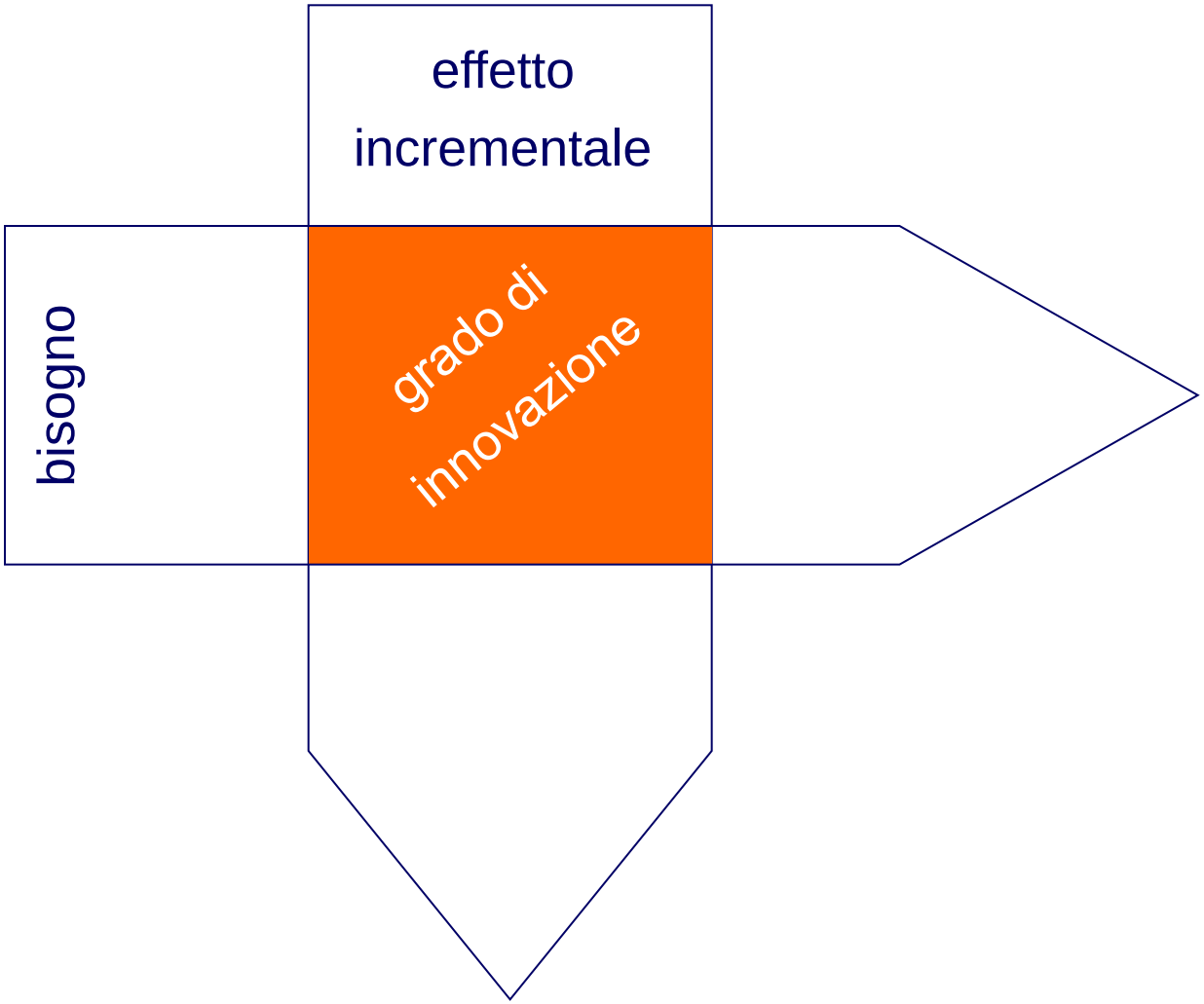
# Tendenze dello sviluppo del farmaco negli anni 10

- **Regolatori**
  - FDA
  - EMEA
  - AIFA
- **Sicurezza**
  - durata
  - casistica

sostenibilità ?

- **Pagatori**
  - AIFA
  - Regioni
  - Assicurazioni
- **Valore Aggiunto**
  - endpoint
  - confronti

# Gradi della Innovazione Terapeutica

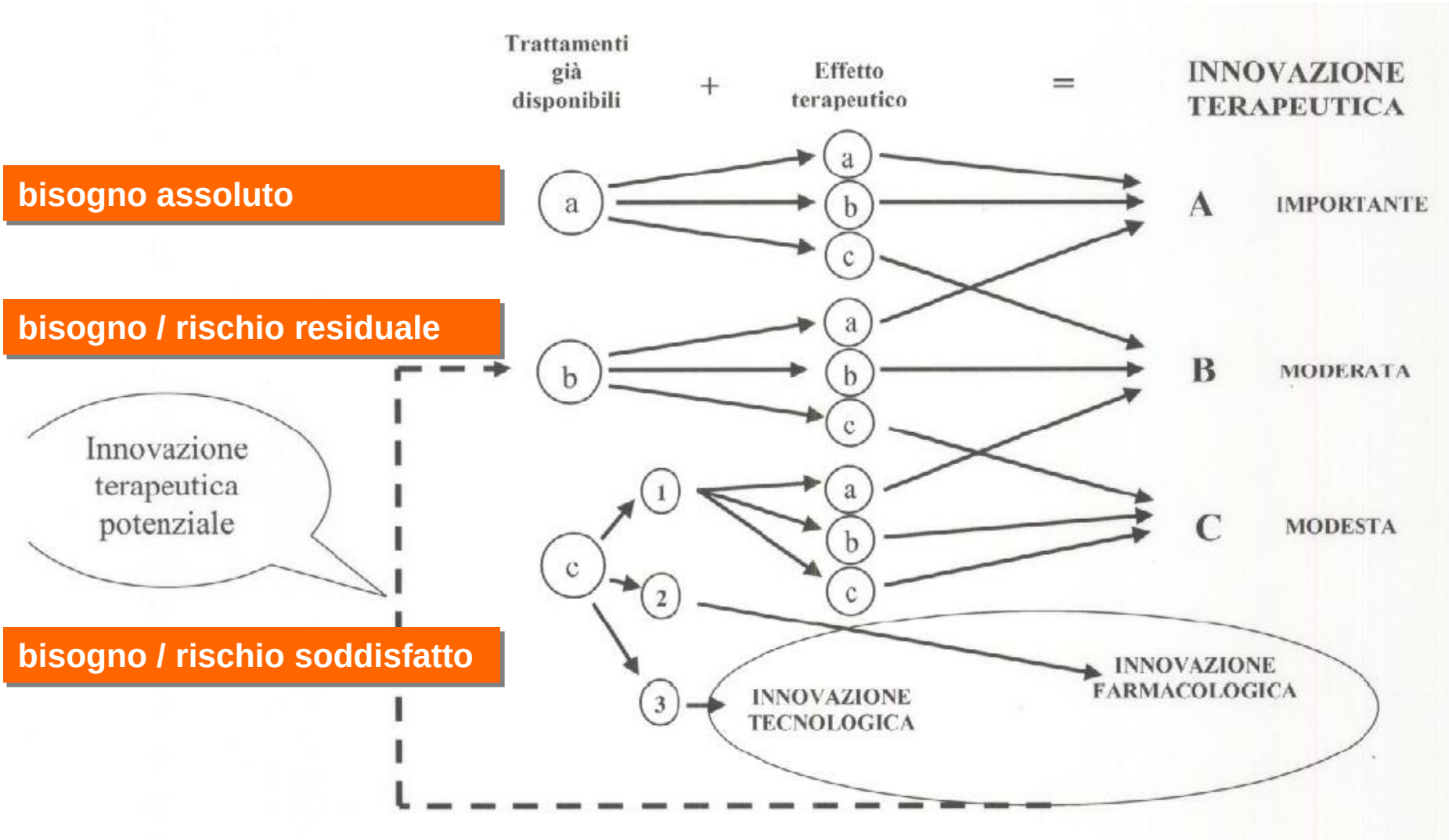


# Innovazione Terapeutica – Criteri AIFA 2007

**bisogno assoluto**

**bisogno / rischio residuale**

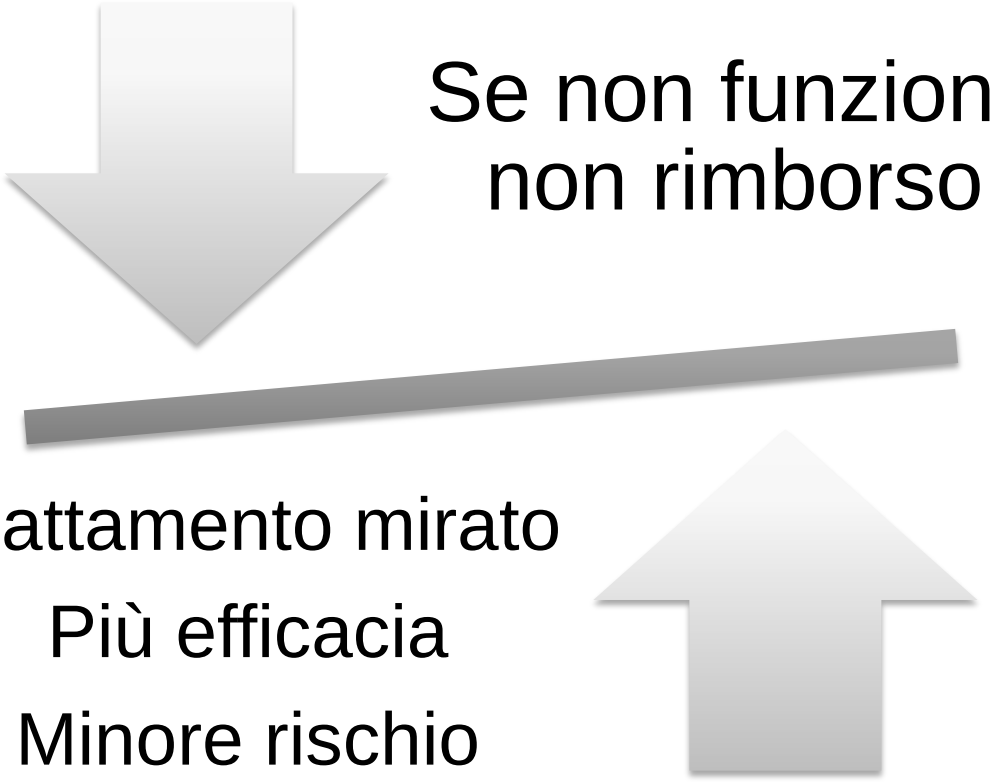
**bisogno / rischio soddisfatto**



# Predittività e/o Pay for Performance

**Target therapies**

**Pay for Performance**



# Caratteristiche dei test farmacogenetici

- **Validità Analitica**

  Sensibilità e specificità analitica del test nel determinare il marcatore genetico o genomico di interesse

- **Validità Clinica**

  Valore predittivo positivo e negativo del test per una data risposta ad un dato farmaco

- **Utilità Clinica**

  Misura dei  benefici introdotti in ambito clinico dall'uso del test farmacogenetico

Valore

autorità regolatorie - test di facile uso, affidabili, veloci, economici

# Trasferimento dei test farmacogenetici nella pratica clinica

- dimostrazione della associazione tra un genotipo e la risposta ad un farmaco
  - ✓ confermata da diversi studi su diverse popolazioni
- dimostrazione della validità clinica
  - ✓ valori predittivi positivi e negativi
- dimostrazione della utilità clinica
- valutazione tecnologica - HTA



PERSPECTIVE | Annals of Internal Medicine

# Should We Be Applying Warfarin Pharmacogenetics to Clinical Practice? No, Not Now

Michael H. Rosove, MD, and Wayne W. Grody, MD, PhD

The U.S. Food and Drug Administration modified warfarin labeling


## SUMMARY

Warfarin pharmacogenetic analysis is now commercially available, and results can help predict starting and maintenance doses. However, genetics account for only about one third of all dosing variation, and whether knowledge of polymorphisms reduces bleeding and thrombotic complications remains unclear. Testing has not been shown to be cost-effective. In our estimation, testing does not seem to be as important as full consideration of clinical


## COST AND COST-EFFECTIVENESS

Testing costs approximately $300 to $400 per patient. In a recent review of studies in patients with chronic atrial fibrillation, testing did not seem to be cost-effective for reducing or avoiding adverse events (3). In addition, centers not currently performing multiplex molecular genetic testing would have to purchase expensive instruments; most platforms cost tens of thousands of dollars.

In general, however, we agree with the ACCP suggestion against the use of pharmacogenetic testing. Testing predicts only a modest component of initial and maintenance dosage requirements, and it cannot lessen the requirement for conscientious monitoring. We are concerned that genetic testing might lull practitioners into a false sense of security and cause some to become lax in monitoring. Even without genetic testing, low warfarin maintenance dosage, whether determined by genetic or clinical factors, generally means longer drug clearance time and risk for drug accumulation, with an attendant greater susceptibility to bleeding complications if monitoring is slack.

Many clinical variables influence warfarin dosing, including age, height and weight, gastrointestinal and hepatobiliary function, comorbid conditions, smoking, nutritional status and diet, the vitamin K content of multivitamins and nutritional supplements, and concomitant drug administration (7). Clinical factors often change, and appropriate alterations in warfarin dosing must be made regardless of genetic information.

# Aspetti emergenti negli anni 10

- Industriali
- Tecnologici
- Regolatori
- HTA

Valore

# Aspetti Regolatori – Biomarker Genetici FDA



Pharmacogenomic Biomarker Information in Drug Labels Approved by the United States Food and Drug Administration: Prevalence of Related Drug Use

Felix W. Frueh, Ph.D., Shashi Amur, Ph.D., Padmaja Mummaneni, Ph.D., Robert S. Epstein, M.D., Ronald E. Aubert, Ph.D., Teresa M. DeLuca, M.D., Robert R. Verbrugge, Ph.D., Gilbert J. Burckart, Pharm.D., and Lawrence J. Lesko, Ph.D.

- L'FDA ha finora identificato 32 "*valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels*"
- 13 sono relativi a farmaci antitumorali
- Il test PGx è richiesto per la sommistrazione di 5 farmaci
- Il test genomico è raccomandato per 10 farmaci
- Per 15 farmaci sono contenute informazioni

# valutazione utilità clinica test farmacogenetico HLA-B*5701



European Medicines Agency
*Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 24 January 2008
Doc.Ref. EMEA/CHMP/37314/2008

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**
**POST-AUTHORISATION SUMMARY OF POSITIVE OPINION***
**for**
**ZIAGEN**

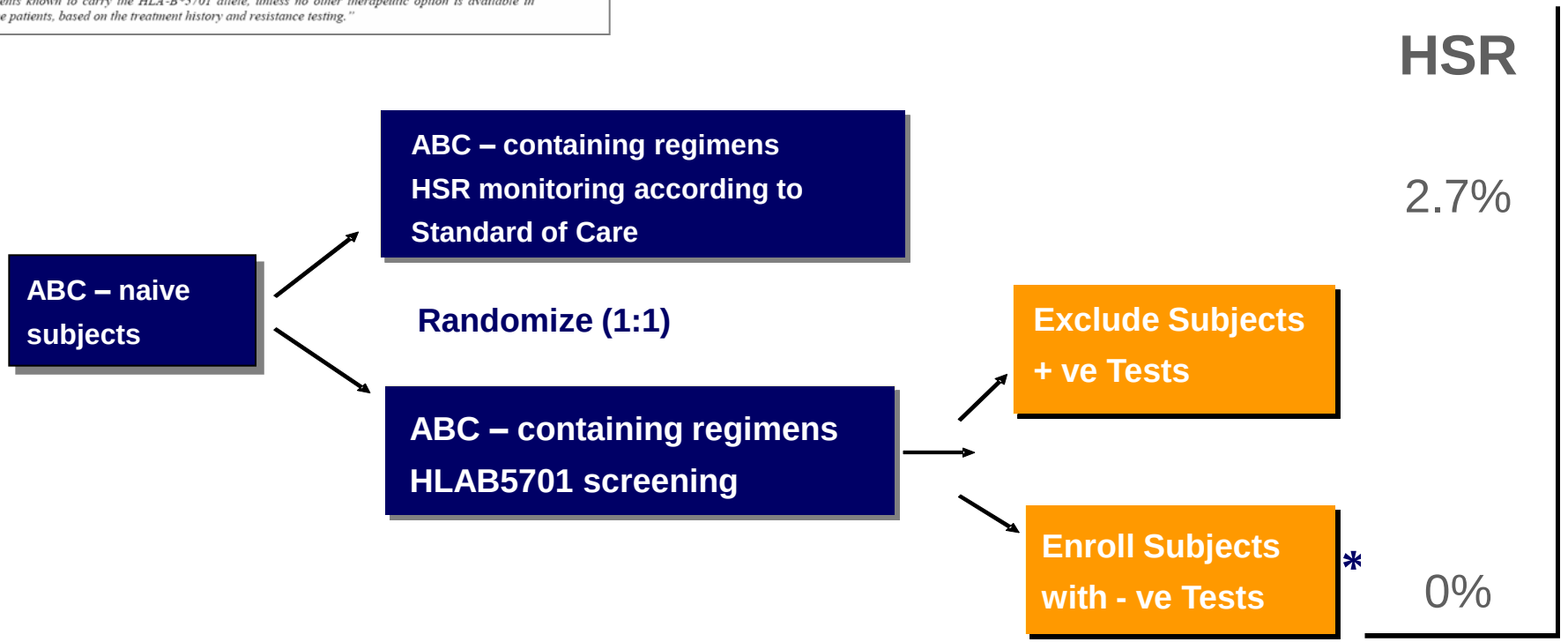
International Non-proprietary Name (INN): Abacavir Sulfate

On 24 January 2008 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion** to recommend the variation to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Ziagen. The Marketing Authorisation Holder for this medicinal product is Glaxo Group Limited.

The CHMP adopted a change to the indication as follows:

*"Before initiating treatment with abacavir, screening for carriage of the HLA -B*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin. Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele, unless no other therapeutic option is available in these patients, based on the treatment history and resistance testing."*

## Studio Predict-1




*** Suspected HSR confirmed using patch testing (blinded analysis by independent dermatologist)**

# Innovazione nel disegno degli studi

## Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer – a step toward personalized medicine

*Xian Zhou*[a,b], *Suyu Liu*[a], *Edward S Kim*[c], *Roy S. Herbst*[c] *and J Jack Lee*[a]

***Background*** With the advancement in biomedicine, many biologically targeted therapies have been developed. These targeted agents, however, may not work for everyone. Biomarker profiles can be used to identify effective targeted therapies. Our goals are to characterize the molecular signature of individual tumors, offer the best-fit targeted therapies to patients in a study, and identify promising agents for future development.

***Methods*** We propose an outcome-based adaptive randomization trial design for patients with advanced stage non-small cell lung cancer. All patients have baseline biopsy samples taken for biomarker assessment prior to randomization to treatments. The primary endpoint of this study is the disease control rate at

# HTA – Valutazione Tecnologica dei test

**Annals of Internal Medicine** | ARTICLE

## Cost-Effectiveness of Using Pharmacogenetic Information in Warfarin Dosing for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Mark H. Eckman, MD, MS; Jonathan Rosand, MD, MSc; Steven M. Greenberg, MD, PhD; and Brian F. Gage, MD, MSc

**Background:** Variants in genes involved in warfarin metabolism and sensitivity affect individual warfarin requirements and the risk for bleeding. Testing for these variant alleles might allow more personalized dosing of warfarin during the induction phase. In 2007, the U.S. Food and Drug Administration changed the labeling for warfarin (Coumadin, Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey), suggesting that clinicians consider genetic testing before initiating therapy.

**Objective:** To examine the cost-effectiveness of genotype-guided dosing versus standard induction of warfarin therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation.

**Design:** Markov state transition decision model.

**Data Sources:** MEDLINE searches and bibliographies from relevant articles of literature published in English.

**Target Population:** Outpatients or inpatients requiring initiation of warfarin therapy. The base case was a man age 69 years with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation and no contraindications to warfarin therapy.

**Time Horizon:** Lifetime.

**Perspective:** Societal.

**Intervention:** Genotype-guided dosing consisting of genotyping for *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, and/or *VKORC1* versus standard warfarin induction.

**Outcome Measures:** Effectiveness was measured in quality-adjusted life-years (QALYs), and costs were in 2007 U.S. dollars.

**Results:** In the base case, genotype-guided dosing resulted in better outcomes, but at a relatively high cost. Overall, the marginal cost-effectiveness of testing exceeded $170 000 per QALY. On the basis of current data and cost of testing (about $400), there is only a 10% chance that genotype-guided dosing is likely to be cost-effective (that is, <$50 000 per QALY). Sensitivity analyses revealed that for genetic testing to cost less than $50 000 per QALY, it would have to be restricted to patients at high risk for hemorrhage or meet the following optimistic criteria: prevent greater than 32% of major bleeding events, be available within 24 hours, and cost less than $200.

**Limitation:** Few published studies describe the effect of genotype-guided dosing on major bleeding events, and although these studies show a trend toward decreased bleeding, the results are not statistically significant.

**Conclusion:** Warfarin-related genotyping is unlikely to be cost-effective for typical patients with nonvalvular atrial fibrillation, but may be cost-effective in patients at high risk for hemorrhage who are starting warfarin therapy.

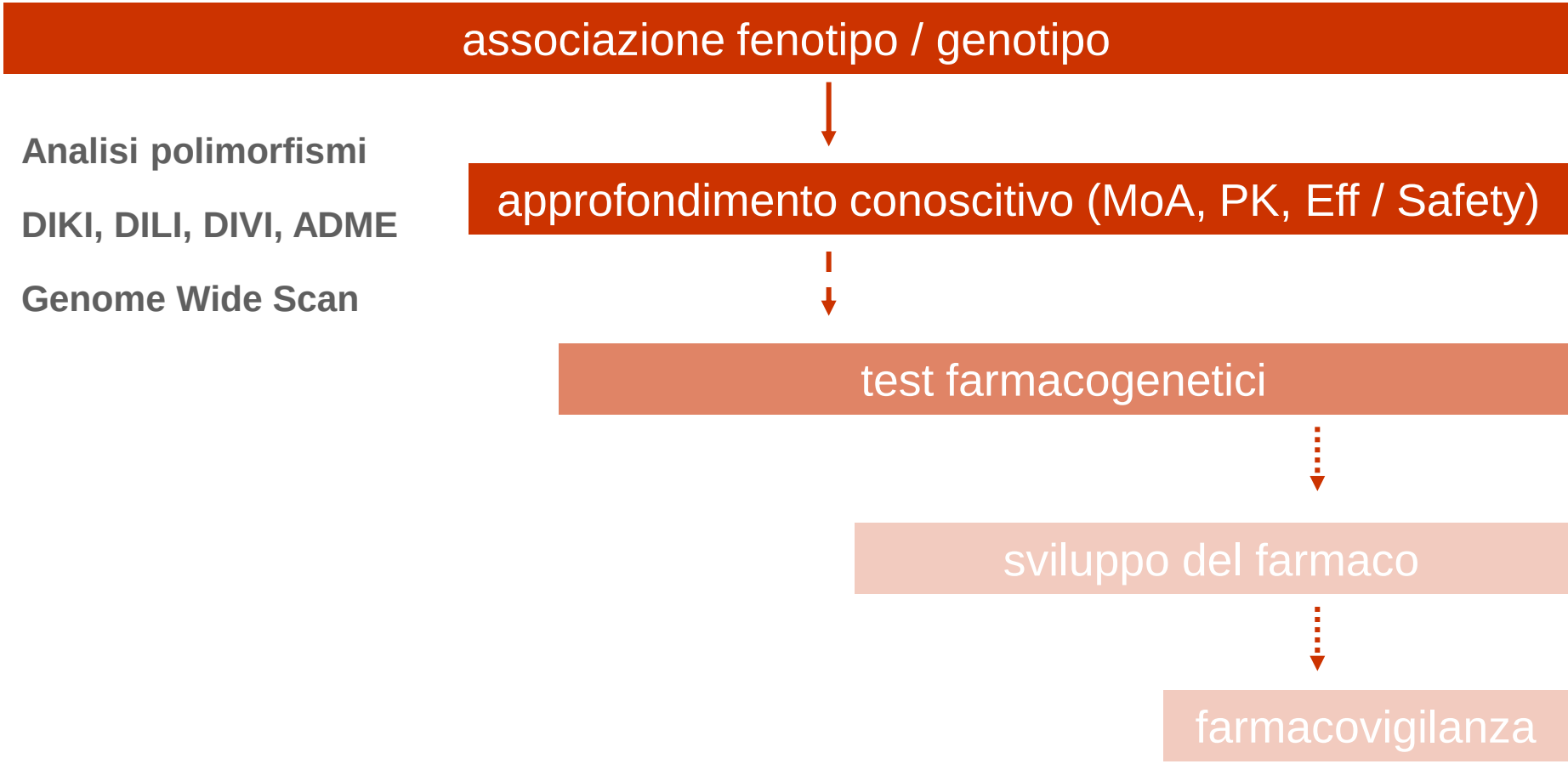
**Funding:** The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Heart, Lung, and Blood Institute; Foundation for Informed Medical Decision Making; National Institutes of Neurological Disorders and Stroke; Deane Institute for Integrative Study of Atrial Fibrillation and Stroke; and American Heart Association.



For author affiliations, see end of text.

# Farmacogenetica – Evoluzione

- **Analisi polimorfismi**
- **DIKI, DILI, DIVI, ADME**
- **Genome Wide Scan**



# Evoluzione dello sviluppo: studi confermatori

**Trattamenti tradizionali**

- Ampie dimensioni
- Popolazioni selezionate su criteri clinici
- Analisi di sottogruppo
- Minore selettività del trattamento
- Maggiori tassi di insuccesso
- Maggiore riproducibilità nella pratica clinica

**Target therapies**

- Dimensioni ridotte
- Popolazioni selezionate su criteri non clinici
- Centralizzazione delle analisi
- Maggiore selettività del trattamento
- Minori tassi di insuccesso
- Minore riproduciibilità nella pratica se test diagnostico non validato e disponibile

# Farmacogenetica nello sviluppo del farmaci negli anni 10 ?

**Dati clinici**

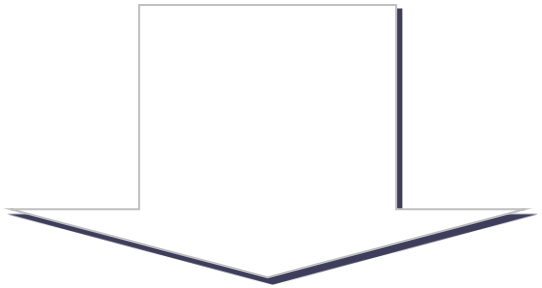
- efficacia e tollerabilità
- farmacocinetica (PK)
- farmacodinamica (PD)
- effetto della dose
- etc

**Dati PGx**

**Influenza genetica su:**

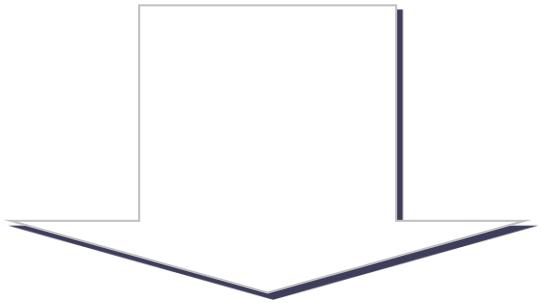
- variabilità di risposta
- interazione tra farmaci
- dose efficace
- tollerabilità
- livelli ematici
- ecc.

File Regolatori per AIC integrato con informazioni PGx



Migliore comprensione del profilo di efficacia e tollerabilità di un prodotto

Migliore selezione dei farmaci da far progredire nello sviluppo



Eventuale sviluppo di test farmacogenetici

# HTA: aspetti chiave nell'introduzione dei nuovi trattamenti

- Prospettiva del paziente – obiettivi di cura
  - Selezione dei pazienti– minore esposizione all'insuccesso
- Prospettiva del sistema – obiettivi assistenza e spesa
  - Ottimale allocazione delle risorse verso i trattamenti più efficaci
- Prospettiva della comunità scientifica – obiettivi di ricerca
  - Validazione test diagnostici end point e ricerca biomarcatori
  - Studio di nuovi disegni
  - Data base informazioni e problema privacy genetica
  - Valutazione impatto della medicina personalizzata
- Prospettiva etica
  - Definizione dei problemi aperti
  - Tema del consenso di gruppo
  - Gestione dei problemi connessi alla ricerca

# Conclusione

Valutazione dei bisogni di salute e delle aspettative della popolazione e dei sistemi sanitari

Programmi ad hoc a sostegno dell'innovazione

Acquisizione dati ed evidenze – anche sui costi

Gruppi di lavoro collaborativi

Monitoraggio della coerenza tra ricerca e pratica