

Azienda Sanitaria Firenze

PROGRAMMA SCIENTIFICO

SOCIETÀ MEDICA DI SANTA MARIA NUOVA

L'Ospedale dei Fiorentini

**Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2015**

VII EDIZIONE

**L'ECCELLENZA DELLE CURE
IN OSPEDALE:**
*Santa Maria Nuova
si confronta con la sua storia
e con l'innovazione*

2 - 3 Ottobre 2015

Sala Verde - Palazzo Incontri - Banca CR Firenze
Via de' Pucci, 1 - Firenze

La terapia oncologica “mirata”

Luisa Fioretto

SOC Oncologia Medica
Dipartimento Oncologico
Azienda Sanitaria 10, Firenze



Sviluppo, crescita e diffusione del cancro

↑ conoscenza dei meccanismi molecolari



**terapie mirate o
"terapie a bersaglio molecolare"**

Le terapie mirate rappresentano uno dei più importanti strumenti della **medicina personalizzata**, in quanto la cura non è più scelta solo in base alla ***sede di sviluppo del tumore***, ma anche in relazione alle sue ***caratteristiche molecolari***, che possono essere diverse da paziente a paziente



La terapia oncologica mirata o a bersaglio molecolare

Le terapie mirate in ambito oncologico agiscono su uno o più fenomeni che favoriscono la crescita e lo sviluppo del cancro. È come se questi farmaci accendessero la luce rossa di un semaforo e le cellule non riuscissero più a proseguire lungo la strada della crescita



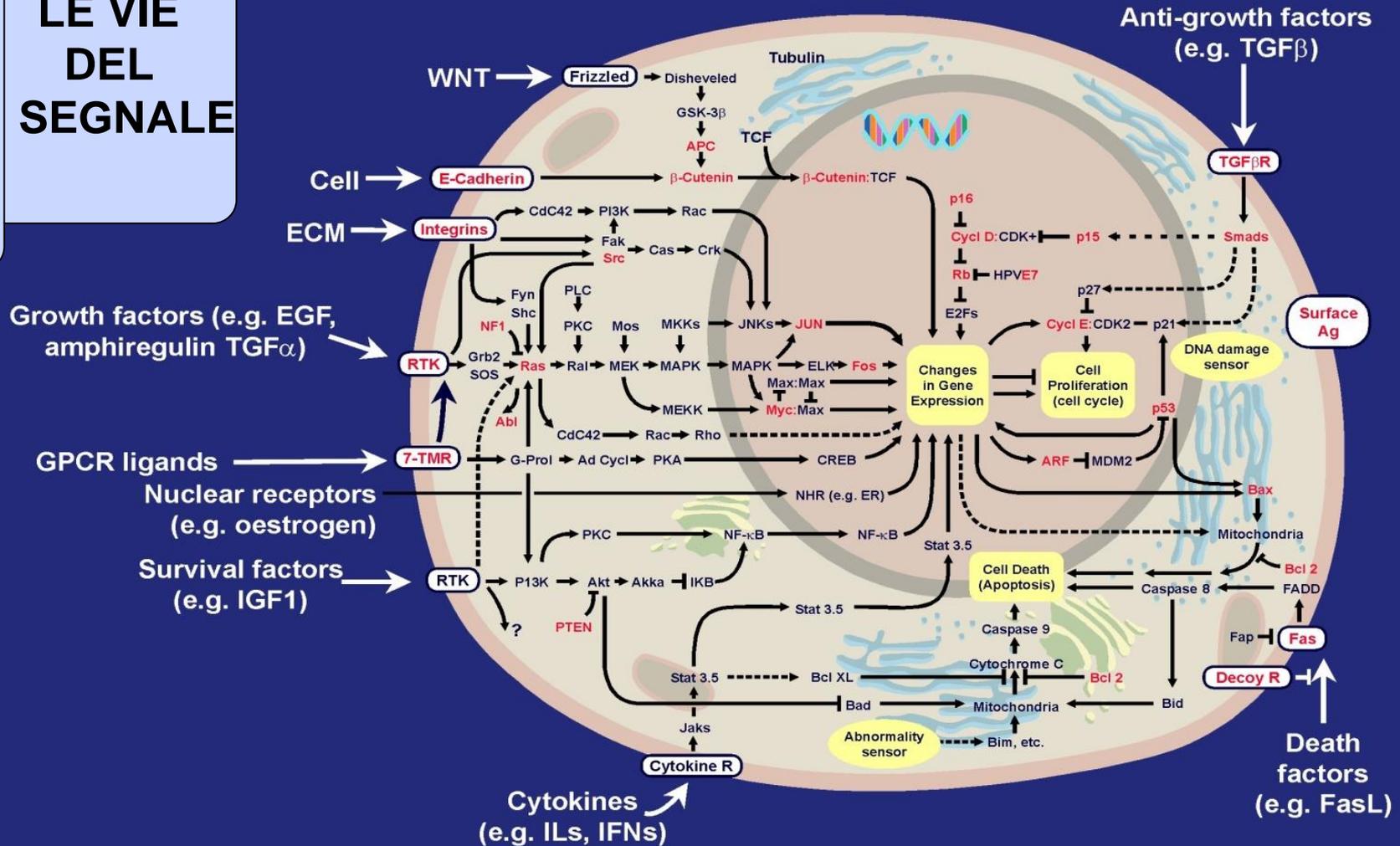
Le terapie oncologiche mirate o a bersaglio molecolare

In particolare possono essere in grado di:

- ❖ diminuire la **proliferazione** delle cellule cancerose, ovvero la loro incontrollata capacità di crescere e dividersi
- ❖ ostacolare l'**angiogenesi**, ossia lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni indispensabili a nutrire il tumore
- ❖ promuovere l'**apoptosi** delle cellule tumorali, ovvero la loro morte programmata
- ❖ stimolare il **sistema immunitario**, cioè le difese dell'organismo, a identificare e distruggere le cellule tumorali
- ❖ liberare **sostanze tossiche** che agiscono sulle cellule cancerose

Nuovi farmaci vs nuovi target

LE VIE DEL SEGNALE



Cambio della guardia nel trattamento del cancro

La chemioterapia è nata per caso osservando la tossicità di sostanze chimiche e spesso ha seguito il percorso a partire dall'effetto di un farmaco sulla cellula



La filosofia delle **“targeted therapies”** è esattamente l'opposto:
**dal meccanismo di crescita della cellula tumorale si è costruito il farmaco
atto ad inibire quello specifico meccanismo**

Quale impatto per la sanità pubblica

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2015



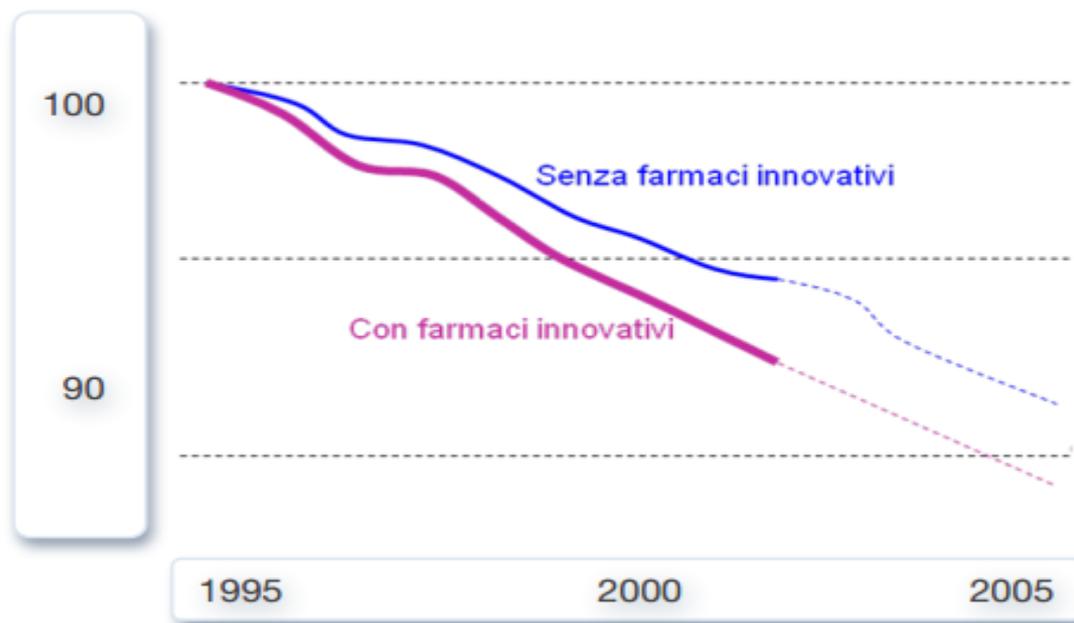
- ❑ **363.000** nuovi casi di tumore diagnosticati
- ❑ Approssimativamente 1.000 nuovi casi diagnosticati al giorno
- ❑ **177.351** decessi per tumore
- ❑ Seconda causa di morte (30% di tutti i decessi)
- ❑ **Sopravvivenza globale a 5 anni migliorata del 18%** (dal 39% nel 1990-1992 al 57% nel 2005-2007)

Sopravvivenza a 5 anni nel 2005-2009 in Europa

Sede	Italia (%)	Francia (%)	Germania (%)	Spagna (%)	UK (%)
Stomaco	32,4	27,7	31,6	27,3	18,5
Colon	63,2	59,8	64,6	59,3	53,8
Retto	59,5	56,8	62,1	57,6	56,6
Fegato	17,9	14,4	14,4	15,8	9,3
Polmone	14,7	13,6	16,2	12,6	9,6
Mammella	86,2	86,9	85,3	83,7	81,1
Prostata	89,7	90,5	91,2	87,1	83,2

Impatto clinico dell'innovazione farmacologica

Figura 1. Riduzione del tasso di mortalità dei pazienti oncologici negli Stati Uniti, 1995-2009



Fonte: proiezioni basate su Lichtemberg (2006), anno base 1995 = 100.

Terapie targeted nei primi cinque tumori per incidenza

Rango	Maschi - Età			Femmine - Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (23%)	Prostata (20%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (21%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (14%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (17%)
3°	Linfoma non-Hodgkin (8%)	Colon-retto (14%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (5%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (7%)	Vie aerodigestive superiori (5%)	Stomaco (6%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Pancreas (6%)



Modificata da C.Pinto Presidente AIOM

Quali pazienti possono beneficiare della terapia oncologica mirata?

Non tutti i pazienti affetti traggono beneficio da queste nuove terapie. Questo dipende dalla *presenza o meno di alcuni segni distintivi del tumore* (per esempio mutazioni in alcuni geni del DNA)

Negli anni sono stati scoperti diversi segni distintivi, che si possono immaginare come le impronte digitali delle cellule tumorali. Studiando la malattia si può *identificare la sua firma genetica, con bersagli molecolari ben precisi*



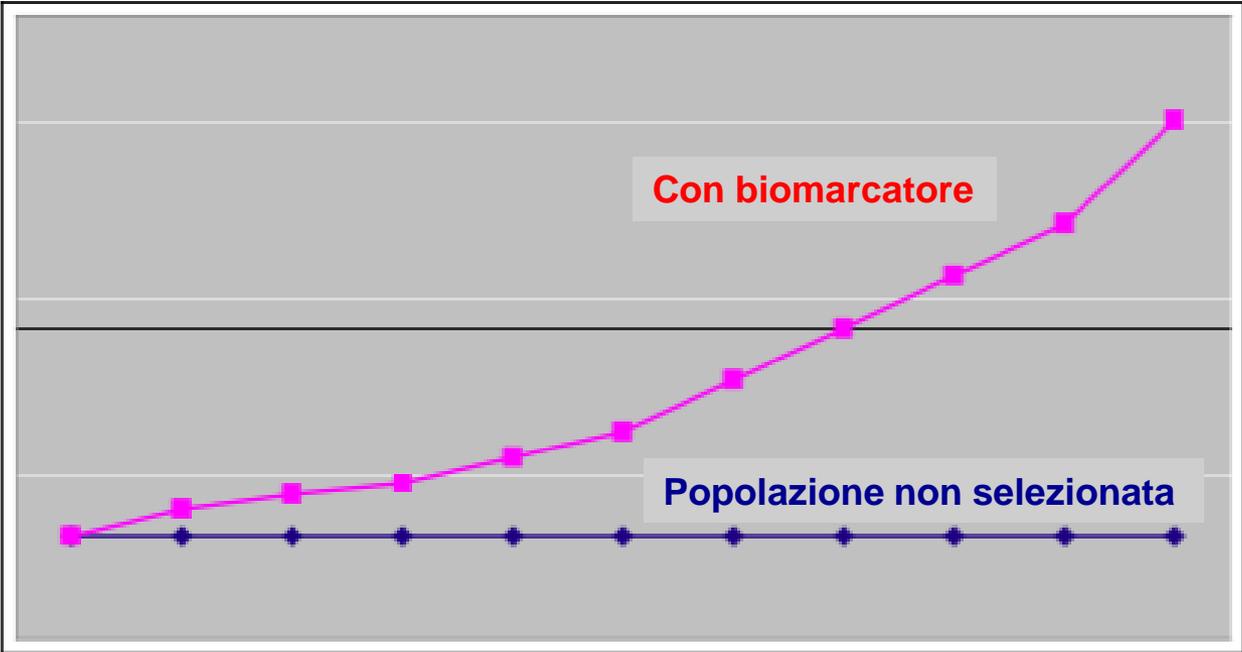
Quali pazienti possono beneficiare della terapia oncologica mirata ?

Al momento, **solo una piccola percentuale di pazienti** ha una malattia con segni distintivi passibili di terapie a bersaglio molecolare

Per **alcuni** di questi segni distintivi sono nate le terapie a bersaglio molecolare, cioè **terapie personalizzate**

Necessità di stratificare i pazienti

Percentuale di pazienti responders



Specificità/Sensibilità del biomarcatore

Modificata da C.Pinto Presidente AIOM

Terapie personalizzate dei tumori solidi biomarker-dipendenti

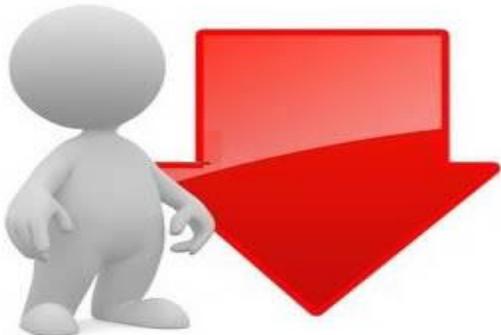
Vantaggi

- Selezione dei pazienti prima della terapia
- Strategia terapeutica e trattamenti sequenziali
- Migliore efficacia
- Evitare tossicità nei pazienti “resistenti”
- Razionalizzazione e controllo della spesa sanitaria



Problematiche

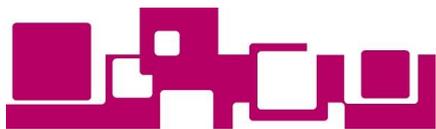
- Necessità di un test predittivo per tutti i pazienti eleggibili
- Necessità di un test validato e diffuso
- Organizzazione dei “percorsi” dei campioni tissutali



Terapia dei tumori solidi personalizzata biomarker-dipendente

Agente	Biomarker	Tumore	Indicazione registrativa in Italia (AIFA)
Imatinib	c-Kit mutato	GIST	Metastatico, adiuvante alto rischio
Trastuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Adiuvante, neoadiuvante, metastatico in monoterapia o in combinazione con chemioterapia
		Carcinoma gastrico	Metastatico in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile/ capecitabina
Pertuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Metastatico o ricorrente localmente in I linea in combinazione con docetaxel e trastuzumab
TDM-1	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Metastatico o ricorrente localmente dopo trastuzumab e tassani in monoterapia
Lapatinib	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Metastatico/avanzato in combinazione con capecitabina in pazienti in progressione dopo trastuzumab
Cetuximab	RAS wild type	Carcinoma del colon-retto	Metastatico in combinazione con chemioterapia o in monoterapia
Panitumumab	RAS wild type	Carcinoma del colon-retto	Metastatico pretrattato in monoterapia
			Metastatico in combinazione con chemioterapia
Gefitinib	EGFR mutato	Adenocarcinoma del polmone	Stadio IIIB-IV
Erlotinib	EGFR mutato	Adenocarcinoma del polmone	Stadio IIIB-IV
Afatinib	EGFR mutato	Adenocarcinoma del polmone	Stadio IIIB-IV
Crizotinib	EML4-ALK fusione	NSCLC	Stadio IIIB-IV
Vemurafenib	BRAF mutato	Melanoma	Metastatico/inoperabile
Dabrafenib	BRAF mutato	Melanoma	Metastatico/inoperabile

Attività AIOM-SIAPEC per i test molecolari



Raccomandazioni AIOM e SIAPEC-IAP per la valutazione delle mutazioni di RAS nel carcinoma del colon-retto

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Nicola Normanno (Napoli), Carmine Pinto (Parma), Carlo Barone (Bari), Roberto Labianca (Bergamo), Salvatore Siena (Milano), Alberto Zanboni (Brescia)

SIAPEC-IAP: Antonio Marchetti (Chieti), Gustavo De Rosa (Napoli), Massimo Barberis (Milano), Gabriella Fontanini (Pisa)

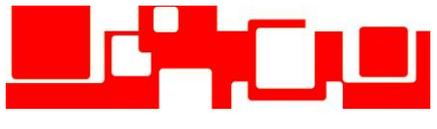


Raccomandazioni per l'analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare

Antonia Marchetti e Nicola Normanno

A cura del gruppo di lavoro AIOM - SIAPEC-IAP

Carmine Pinto (Bologna), Gian Luigi Taddei (Firenze), Vincenzo Adams (Messina), Andrea Arlazzoni (Parma), Gerardo Butti (Napoli), Alberto Bardelli (Cesena), Camilla Carini (Firenze), Lucia Orsi (Pavia), Gabriella Fontanini (Pisa), Marcello Gambacorta (Milano), Antonio Marchetti (Chieti), Bruno Maurer (Mestre-Venezia), Nicola Normanno (Napoli), Oscar Nappa (Napoli)



Raccomandazioni sui requisiti minimi e gli standard di refertazione e sull'utilizzo di metodiche per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma mammario

A cura del gruppo di lavoro AIOM-SIAPEC-IAP

Vincenzo Adams (Messina), Oscar Benetti (Torino), Genoveva Bovolenta (Pisa), Roberto Bordinaro (Cosenza), Antonino Carbone (Palermo-PA), Emanuele Di Tomaso (Monza), Marco Diava (Pavia), Salvo De Paolis (Napoli), Angela Paoletti (Torino), Lucia Del Mastro (Genova), Nicola Gobbi (Parma), Annunziata Giugliani (Milano), Stefania Gori (Pescara), Stefano Iacobelli (Chieti), Michele De Laurentis (Napoli), Wil Lencina (Genova), Eugenio Maiorano (Cagliari), Annamaria Molloy (Firenze), Filippo Montemurro (Torino), Oscar Nappa (Napoli), Cecilia Nicotri (Torino), Carmine Pinto (Bologna), Anna Spina (Torino), Giambattista Tassi (Matera-Taranto), Giovanni Tuccari (Messina), Maria Venturina Di Rosa, Giuseppe Viale (Milano)

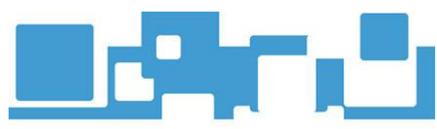


Raccomandazioni per la determinazione dello stato mutazionale di BRAF nel melanoma

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Referenti Programma Nazionale: Carmine Pinto (Bologna), Nicola Normanno (Napoli), Esperti: Paolo Nucera (Napoli), Alessandro Tassi (Milano), Michele Del Vecchio (Milano), Vanna Chiarion Sileni (Padova), Michele Maia (Siena), Paola Queroloni (Genova)

SIAPEC-IAP: Referenti Programma Nazionale: Claudio Clemente (Milano), Gian Luigi Taddei (Firenze), Esperti: Massimo Barberis (Milano), Gerardo Butti (Napoli), Guido Calina (Bologna), Gerardo Ferrara (Benevento), Antonio Marchetti (Chieti), Daniela Nenci (Firenze), Maria Cristina Montecchi (Padova), Stefania Staibano (Napoli)



Raccomandazioni per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma gastrico

A cura del gruppo di lavoro AIOM-SIAPEC-IAP

Carlo A.M. Barone (Roma), Roberto Bili (Milano), Ferdinando De Vita (Napoli), Angelo Paoletti (Torino), Francesco Di Cristoforo (Firenze), Claudio Dogliani (Milano), Nicole Favio (Milano), Roberto Favio (Genova), Roberto Labianca (Bergamo), Eugenio Maiorano (Bari), Mariella Morlatto (Roma), Carmine Pinto (Bologna), Massimo Raggi (Pescara), Anna Spina (Torino), Maria Scarsani (Genova), Alberto Sobrero (Genova), Giuseppe Viale (Milano)



Raccomandazioni per l'analisi dei riarrangiamenti del gene ALK nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Andrea Arlazzoni, Lucia Crisà, Cesare Gridelli, Nicola Normanno, Giorgio Scagliotti, Carmine Pinto (Coordinatore)

SIAPEC-IAP: Antonio Marchetti, Mauro Papotti, Giulio Rossi, Massimo Barberis, Eugenio Maiorano, Gian Luigi Taddei, Claudio Clemente (Coordinatore)



Ricerca (Bench)

Pazienti (Bed side)



The “Lazarus Response” in Treatment-Naïve, Poor Performance Status Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Mutation

Corey J. Langer, *Thoracic Oncology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA*

BACKGROUND: PERFORMANCE STATUS 2 PATIENTS WITH NON–SMALL-CELL LUNG CANCER

In a series of more than 500 non–small-cell lung cancer (NSCLC) patients evaluated by Cella and colleagues in quality of life studies, the prevalence of poor performance status (PS; 2 to 4) among lung cancer patients was 34% when estimated by providers and 48% when determined by patients themselves; these findings strongly suggest that physicians and nurses tend to underestimate the degree of compromise in PS.¹ Unfortunately, there is no standard therapy in advanced NSCLC patients with very poor performance status (PS 3 to 4). Median survival (MS) without therapy, which is the norm, is typically fewer than 2 to 3 months in such individuals, whether the compromise in PS is due to disease burden or comorbidity.^{2,3}

The optimal nature of treatment for PS 2 patients with advanced NSCLC remains controversial.³⁻⁷ Data from prospective phase III trials isolating the role of platinum suggest an improvement in survival for those receiving third generation platinum-based combinations

Baseline comorbidities and anticipated toxicities are a major impediment to more aggressive therapy in poor PS patients with NSCLC. For example, work by LeChevalier et al comparing vinorelbine, either alone or in combination with cisplatin, to vindesine and cisplatin, not only failed to demonstrate a significant survival advantage in PS 2 patients receiving the cisplatin and vinorelbine combination, but also showed substantially more severe toxicity compared to the single agent.¹² Current trials are emphasizing the role of less toxic agents in the PS 2 population; but none to date, with the exception of the work by Inoue and colleagues,¹⁴ highlighted in this issue of the *Journal of Clinical Oncology*, have assessed customized therapy based on epidermal growth factor receptor (EGFr) mutation status.

GEFITINIB IN TREATMENT-NAÏVE POOR PS PATIENTS WITH NSCLC

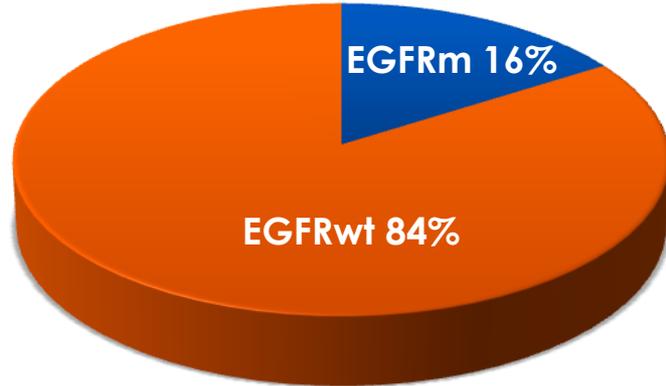
In this small phase II study in poor PS patients with advanced,

Terapia dei tumori solidi personalizzata biomarker-dipendente

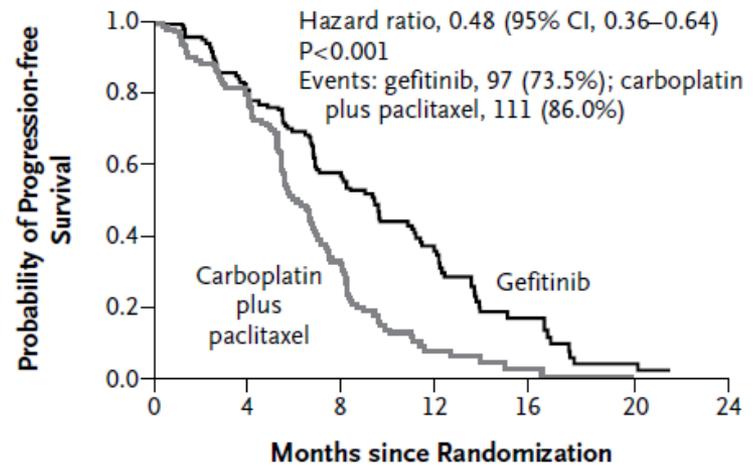


Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma

Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., F.A.C.S., Sumitra Thongprasert, M.D., Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Da-Tong Chu, M.D., Nagahiro Saijo, M.D., Ph.D., Patrapim Sunpawaravong, M.D., Baohui Han, M.D., Benjamin Margono, M.D., Ph.D., F.C.C.P., Yukito Ichinose, M.D., Yutaka Nishiwaki, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Ph.D., Jin-Ji Yang, M.D., Busyamas Chewaskulyong, M.D., Haiyi Jiang, M.D., Emma L. Duffield, M.Sc., Claire L. Watkins, M.Sc., Alison A. Armour, F.R.C.R., and Masahiro Fukuoka, M.D., Ph.D.

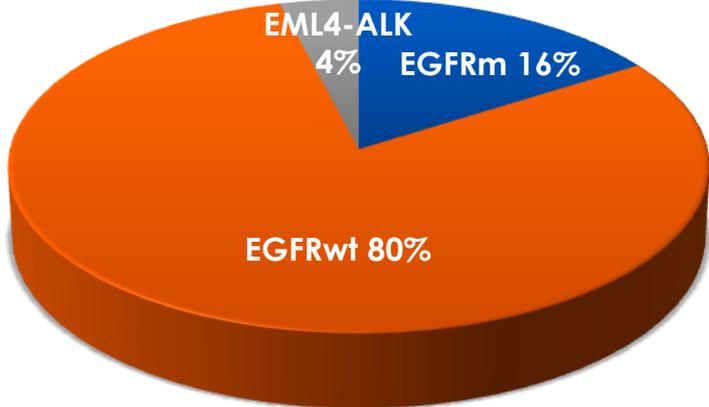


B EGFR-Mutation–Positive



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24
Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

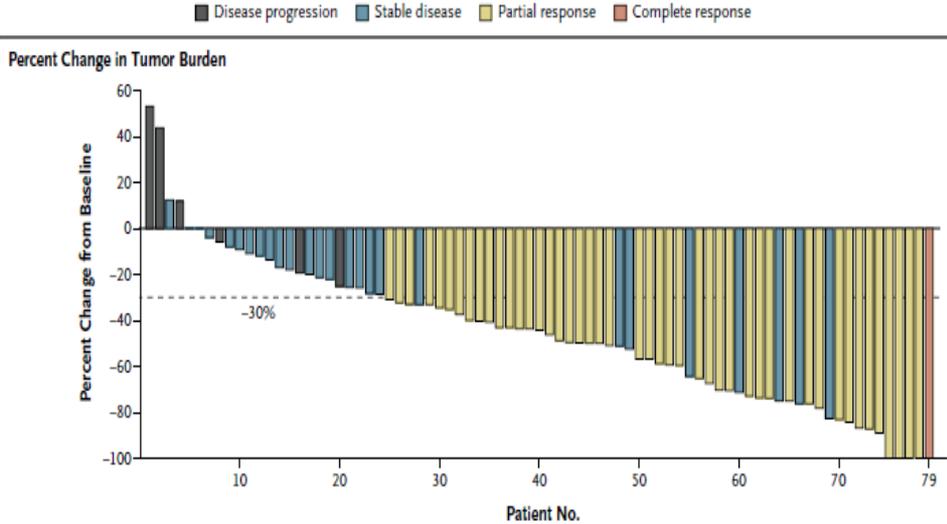
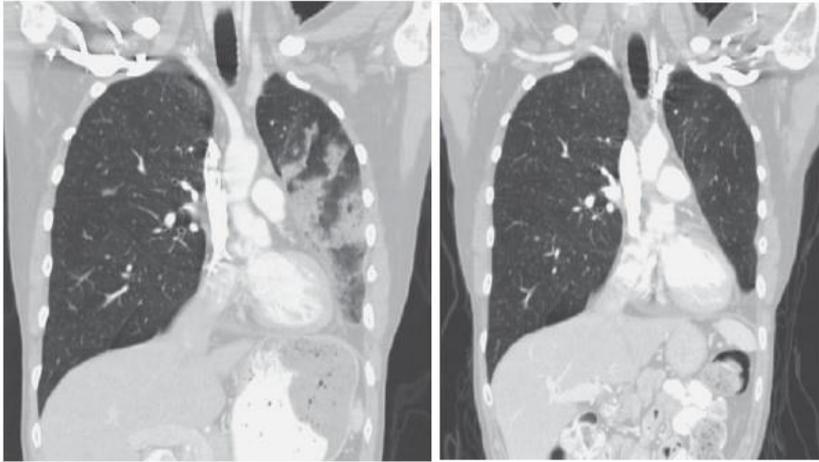
Terapia dei tumori solidi personalizzata biomarker-dipendente



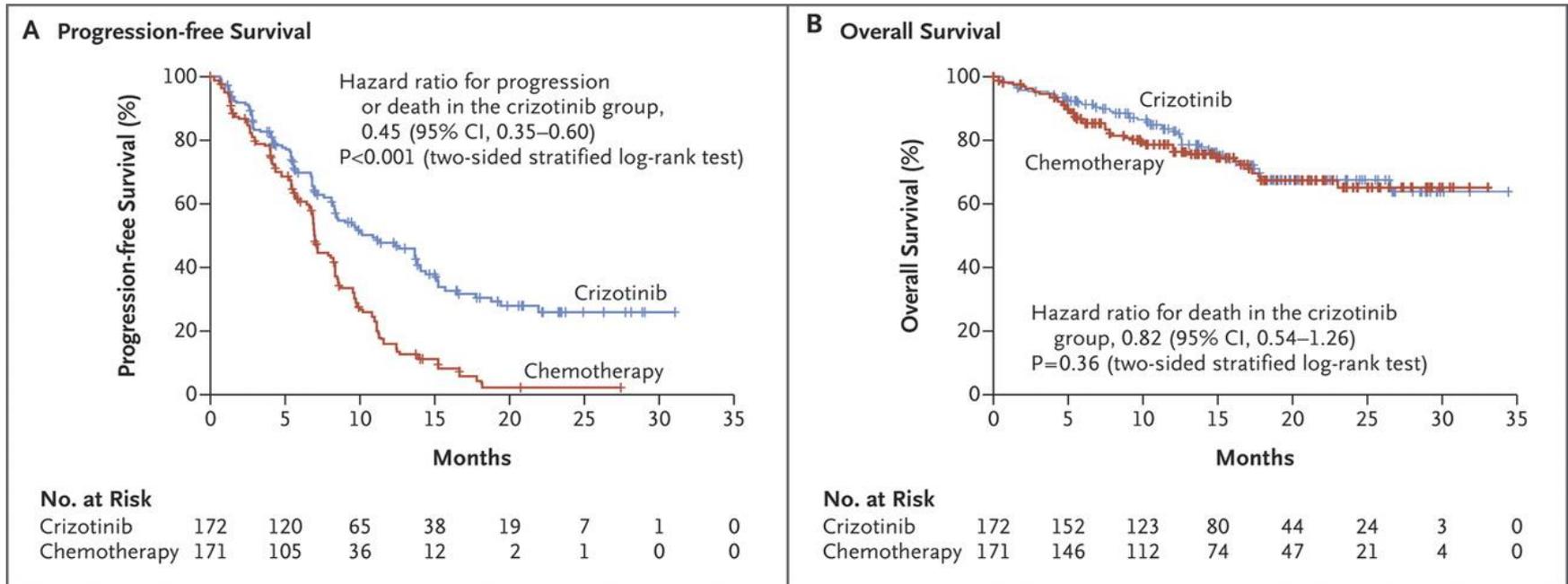
Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer

Eunice L. Kwak, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Robert G. Maki, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Bruce J. Dezube, M.D., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D., Marileila Varela-Garcia, Ph.D., Woo-Ho Kim, M.D., Thomas J. Lynch, M.D., Panos Fidiias, M.D., Hannah Stubbs, M.S., Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D., Lecia V. Sequist, M.D., M.P.H., WeiWei Tan, Ph.D., Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Mari Mino-Kenudson, M.D., Greg C. Wei, Ph.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D., Mark J. Ratain, M.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., James G. Christensen, Ph.D., Daniel A. Haber, M.D., Ph.D., Keith Wilner, Ph.D., Ravi Salgia, M.D., Ph.D., Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D., Jeffrey W. Clark, M.D., and A. John Iafrate, M.D., Ph.D.

B CT before and after Crizotinib



First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK*-Positive Lung Cancer



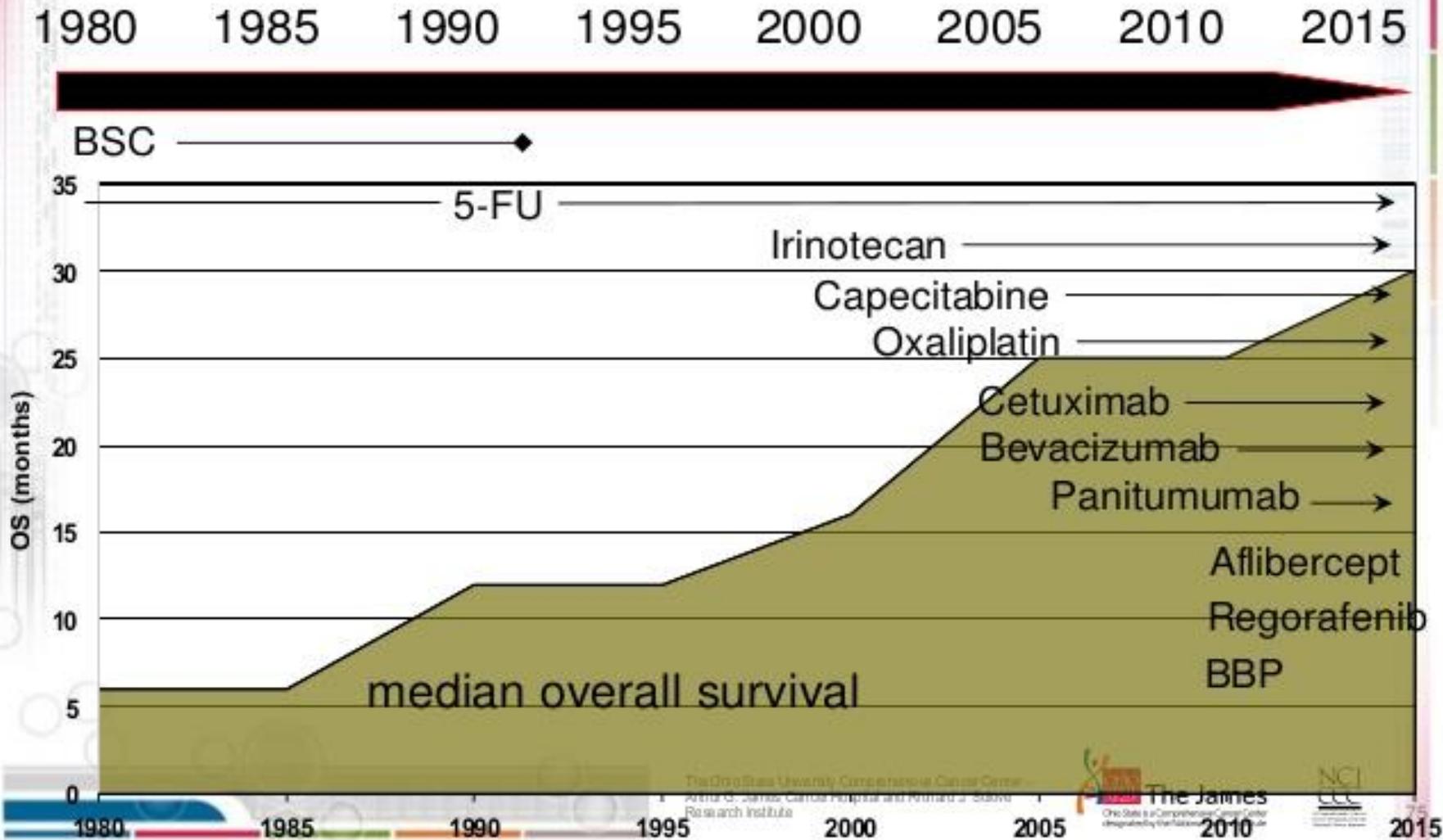
Patients were randomly assigned to receive oral Crizotinib or to receive intravenous chemotherapy (Pemetrexed plus either Cisplatin or Carboplatin).

The median overall survival was not reached ; the overall survival analysis was not adjusted for crossover (70% of chemo arm received subsequently crizotinib)

Solomon BJ et al. N Engl J Med 2014;371:2167-2177.

Carcinoma del colon-retto

Advances in the Treatment of Stage IV CRC



Colorectal Cancer: 20 Years Later
 meta-analysis 1992 **80405 results**

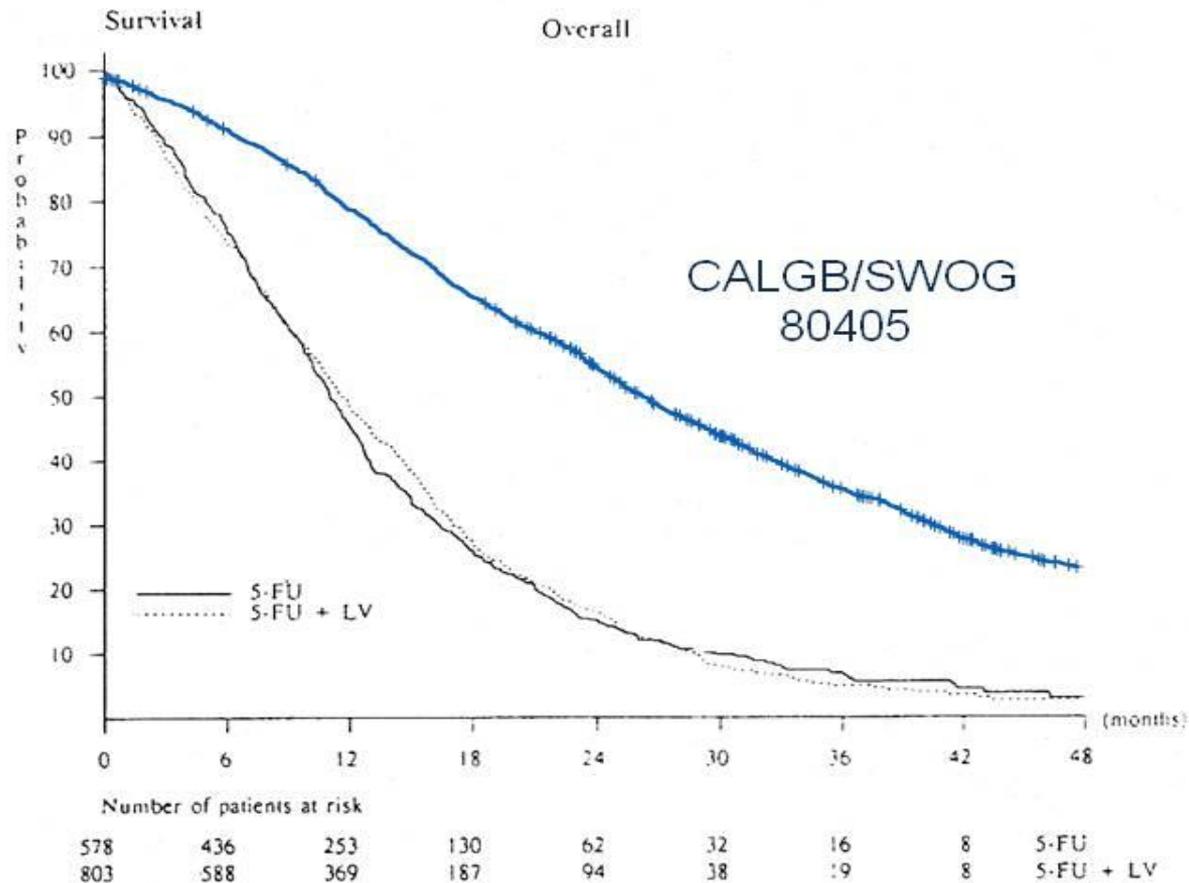
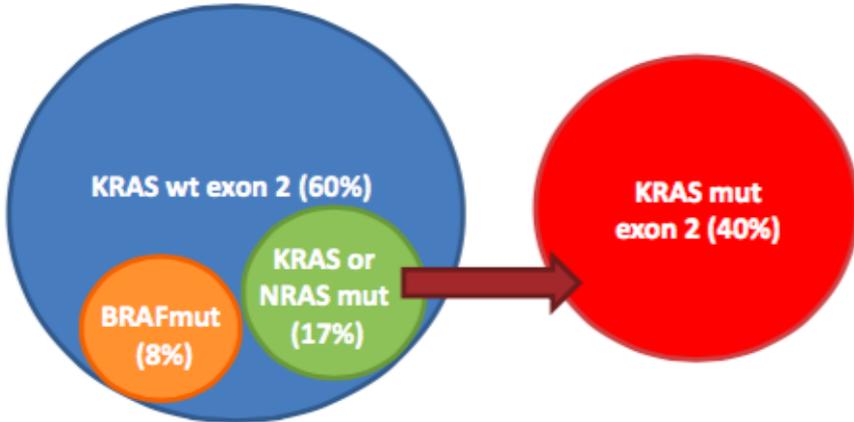


Fig 2. Overall survival. J Clin Oncol, 1992



Affinamento della analisi molecolare



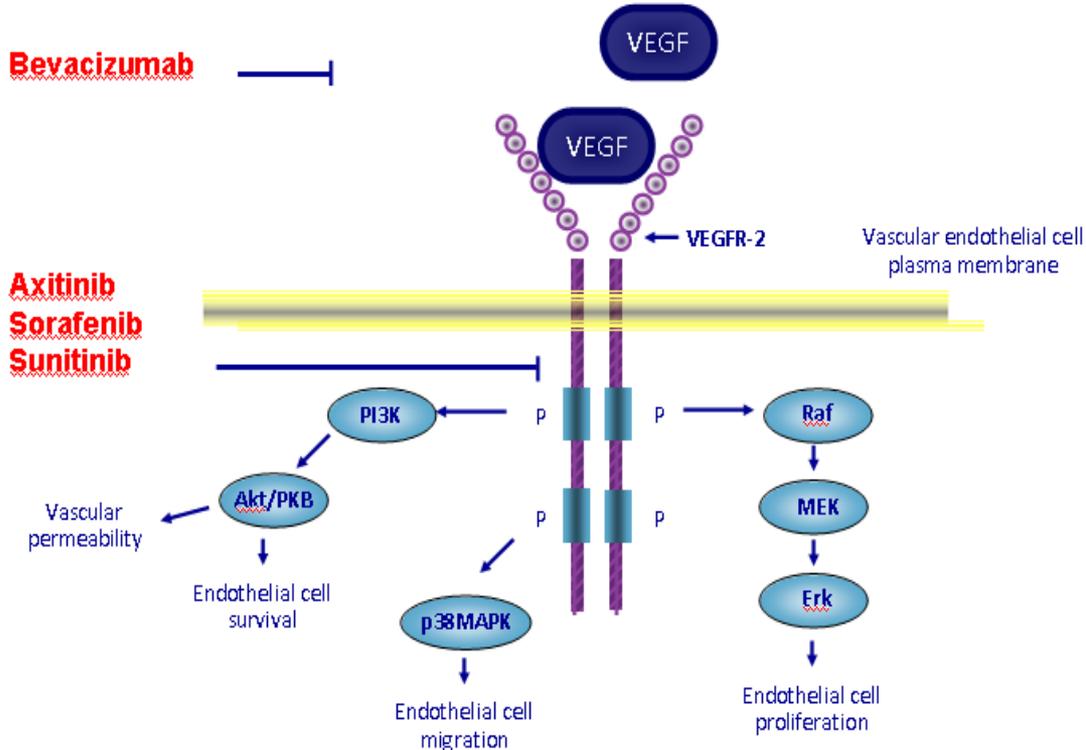
Mutazioni di RAS in pazienti con tumore del colon-retto

Phase III Study PRIME (FOLFOX + Panitumumab vs FOLFOX); patients evaluated 90%

	FOLFOX + Pan (No. 320)	FOLFOX (No. 321)	HR	p
Douillard, JCO 2010 KRAS wt	23.9 (100%)	19.7 (100%)	0.83	0.72
RAS wt OS (months)	26.0 (81%)	20.2 (79%)	0.78	0.04
RAS m OS (months)	15.6 (85%)	19.2 (86%)	1.25	0.04
RAS/BRAF wt (months)	28.3 (71%)	20.9 (68%)	0.74	0.02
BRAF m (months)	10.5 (8%)	9.2 (9%)	0.90	0.76

Tumore del rene: una storia di successi

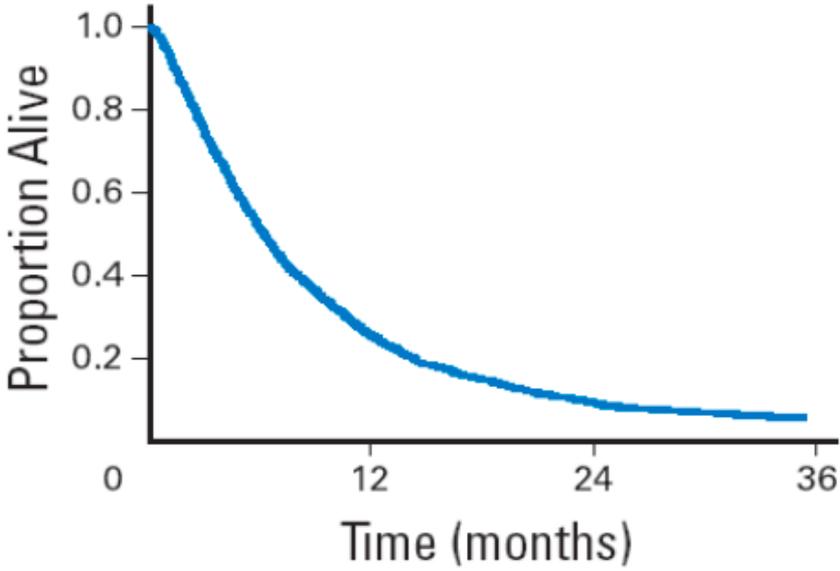
La **sopravvivenza** di pazienti con tumore del rene in fase avanzata è passata **dai 15 mesi degli anni '80**, quando il trattamento si basava sull'uso di IL-2 ed INF, **a più di 40 mesi di oggi** grazie all'uso di targeted therapies



Questi agenti hanno modificato la storia di una malattia che non aveva una terapia nell'80% dei casi

Sopravvivenza nel melanoma metastatico

Meta-analisi di 42 studi di fase II comprendenti oltre 2100 pazienti in stadio IV



Risultati (95% CI)	
PFS	
Mediana (mesi)	1,7 (1,6-1,8)
6 mesi (%)	14,5 (13-16)
OS	
Mediana (mesi)	6,2 (5,9-6,5)
12 mesi (%)	25,5 (23,6-27,4)

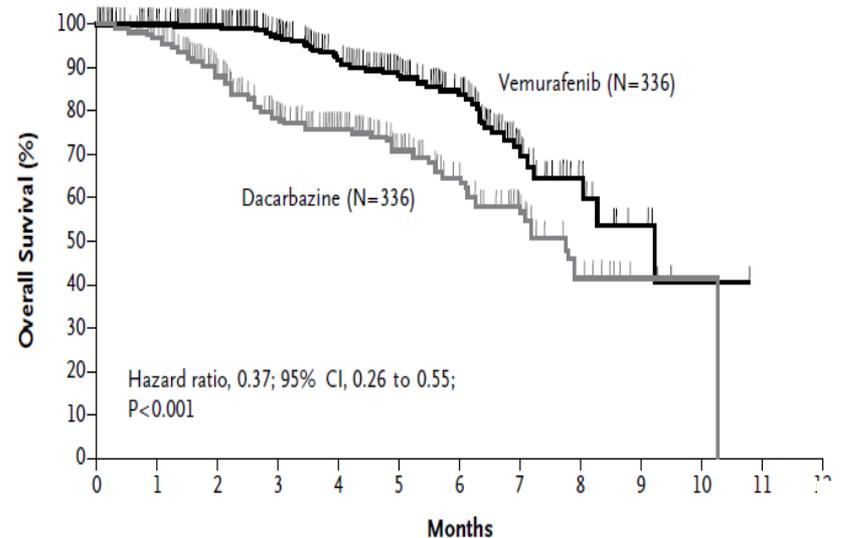
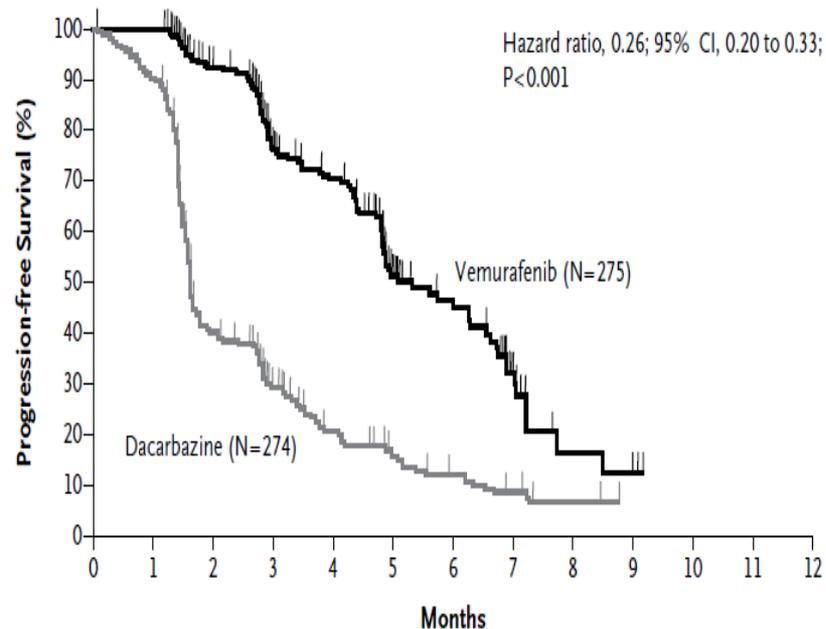
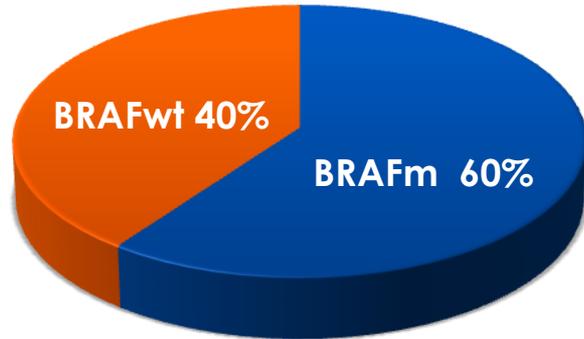
melanoma metastatico

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
N ENGL J MED 364:26 NEJM.ORG JUNE 30, 2011

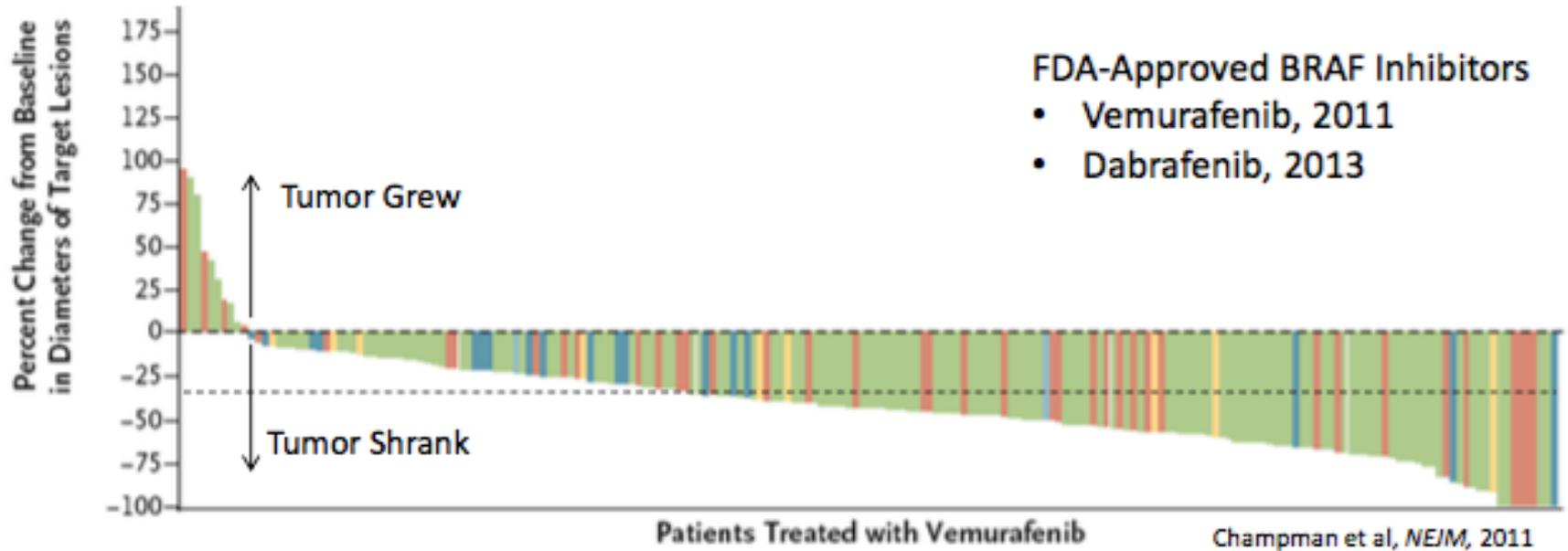
ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*

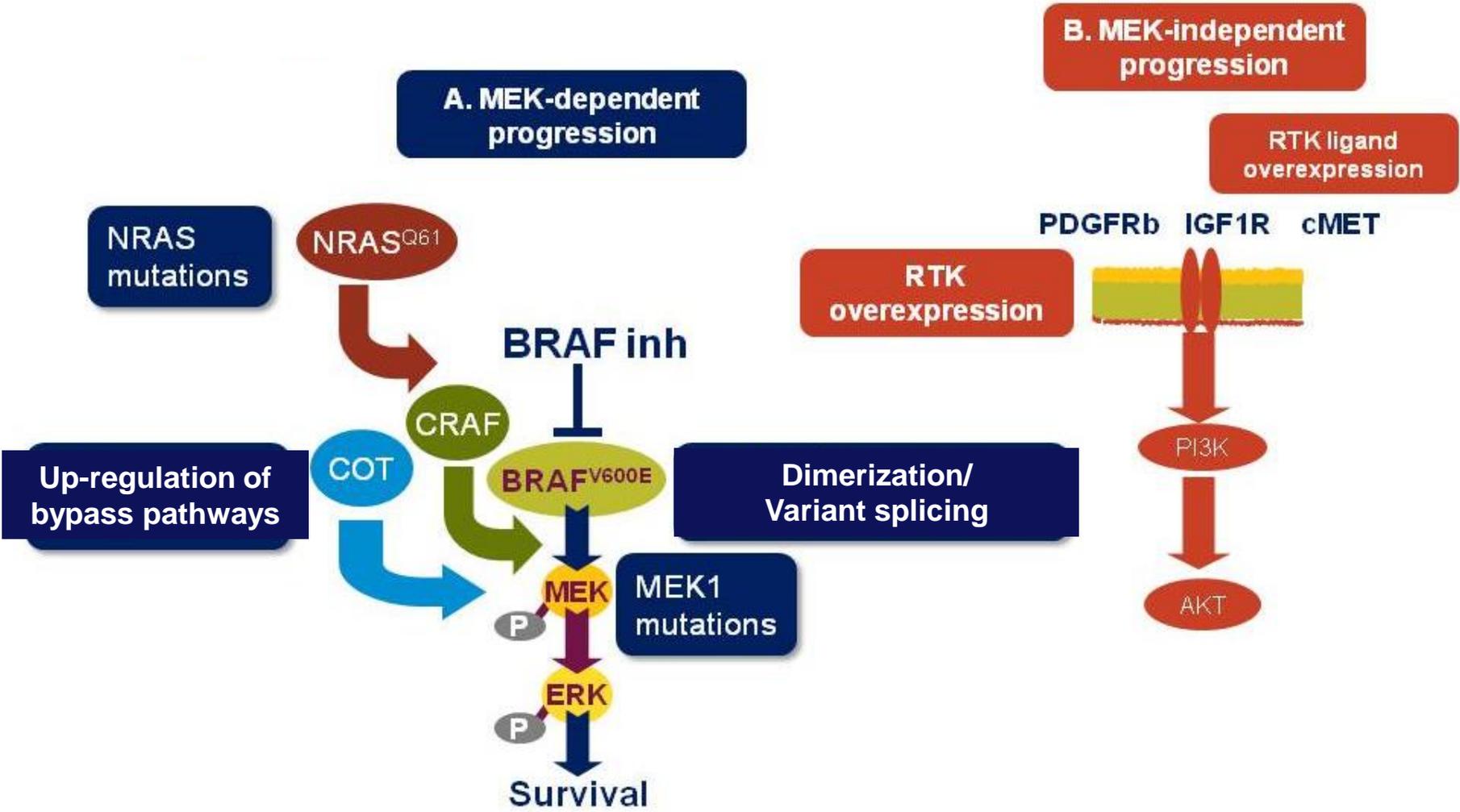


melanoma metastatico: attività clinica degli inibitori di BRAF



- ❑ 50% dei pazienti ottiene un risposta clinica
- ❑ 90% ottiene un controllo di malattia, generalmente in tempi molto rapidi (< 1 mese)
- ❑ Funzionano solo in pazienti con mutazioni in *BRAF*^{V600}

Resistenza ad inibitori di BRAF



Nazarian et al. Nature 2010; Johannessen et al. Nature 2010; Poulidakos et al. Nature 2011; Shi et al. Nature 2012; Villanueva et al. Cancer Cell 2010; Wagle et al. JCO 2011; Strausmah et al. AACR 2012

Combinazioni di targeted therapies per superare la resistenza

ORIGINAL ARTICLE

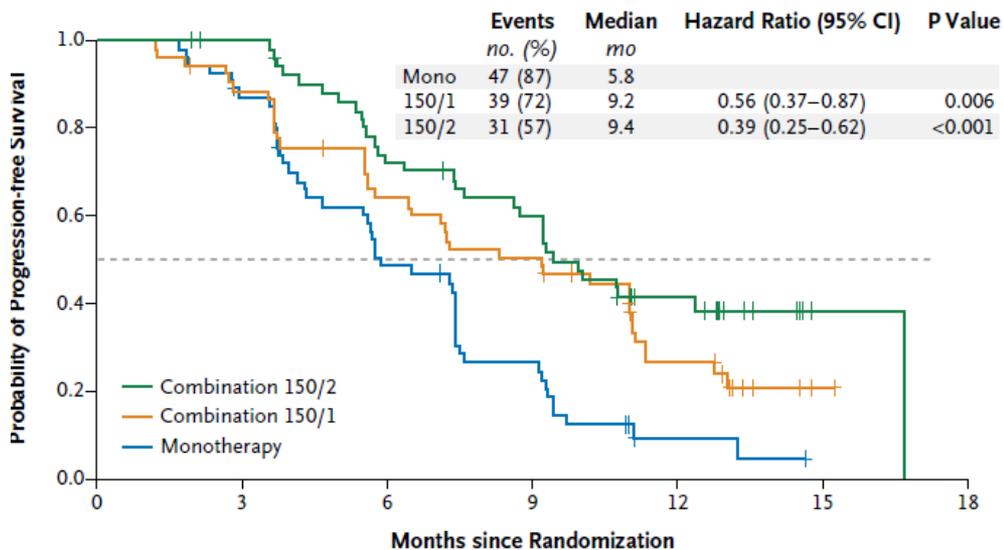
Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations

BACKGROUND

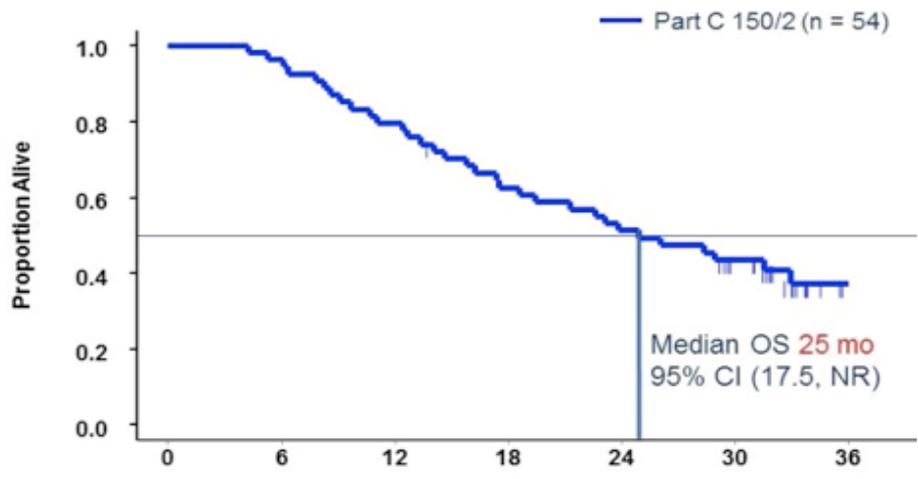
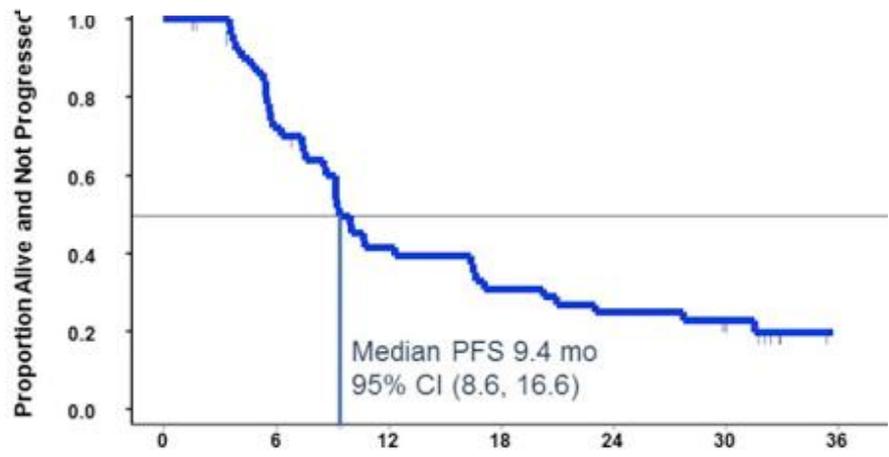
Resistance to therapy with BRAF kinase inhibitors is associated with reactivation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. To address this problem, we conducted a phase 1 and 2 trial of combined treatment with dabrafenib, a selective BRAF inhibitor, and trametinib, a selective MAPK kinase (MEK) inhibitor.

CONCLUSIONS

Dabrafenib and trametinib were safely combined at full monotherapy doses. The rate of pyrexia was increased with combination therapy, whereas the rate of proliferative skin lesions was nonsignificantly reduced. Progression-free survival was significantly improved. (Funded by GlaxoSmithKline; ClinicalTrials.gov number, NCT01072175.)



Updated results from ASCO 2014



La terapia oncologica "mirata" è uno dei più importanti strumenti della medicina personalizzata

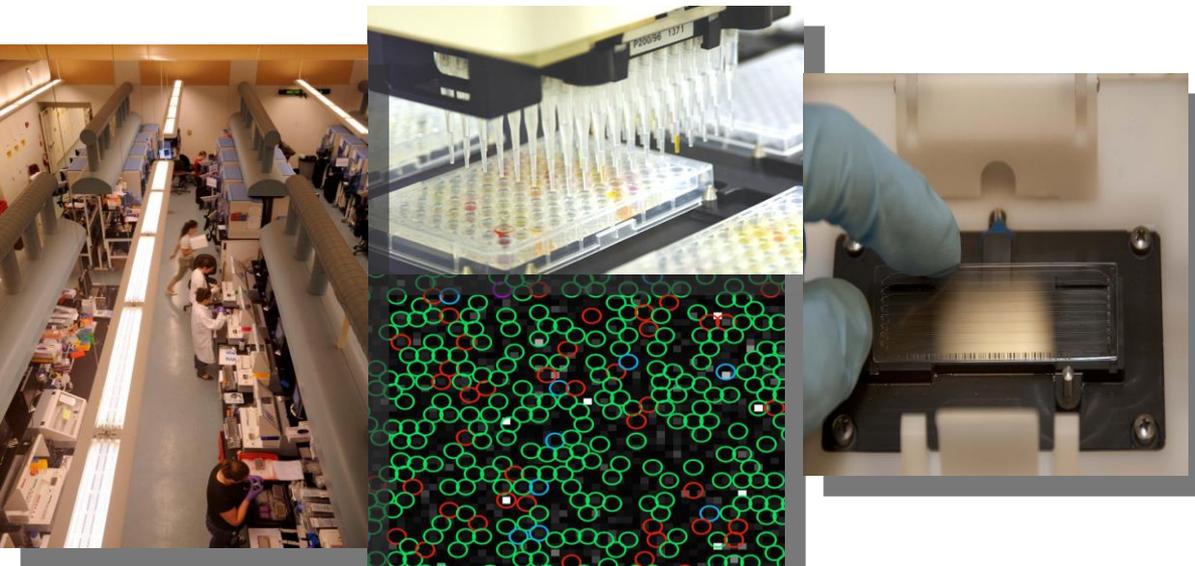
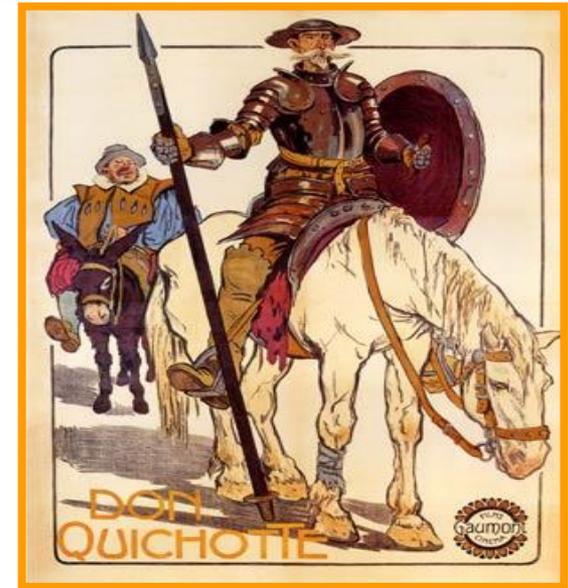
VOLUME 26 · NUMBER 16 · JUNE 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

Don Quixote and the Quest for Personalized Medicine

Carmen J. Allegra, *Division of Hematology/Oncology, University of Florida Shands Cancer Center, Gainesville, FL*
Jacqueline K. Benedetti, *University of Washington and Southwest Oncology Group Statistical Center (and Fred Hutchinson Cancer Research Center), Seattle, WA*



Genomica

Proteomica

.....

Presto in arrivo uno Tsunami di dati



Genomica, Proteomica, Bioinformatica, Modellistica molecolare...

Progetti di sequenziamento
del genoma

Sforzi sperimentali per determinare
la struttura e le funzioni di molecole
biologiche



DB di biologia
molecolare
(geni e proteine)

Interpretazione

Bioinformatica

Tecniche, strumenti, algoritmi per
analizzare, confrontare, classificare e
rendere tali dati accessibili



The President's Precision Medicine Initiative



“And that’s why we’re here today. Because something called precision medicine ... gives us one of the greatest opportunities for new medical breakthroughs that we have ever seen.”

President Barack Obama
January 30, 2015

Medicina di precisione: ma anche personalizzata o individualizzata

“Now is the time”

“disruptive innovation”



- ❑ Desiderio degli Americani di essere “Partners in Research”: milioni di volontari metteranno a disposizione dei ricercatori statunitensi i propri dati biologici ed ogni informazione riguardante gli stili di vita seguiti
- ❑ Progressi della scienza e della bioinformatica, migliori tecnologie per le analisi biomediche; velocità di esecuzione e riduzione dei costi delle tecniche di sequenziamento del genoma umano
- ❑ Le aziende farmaceutiche e biotecnologiche hanno raddoppiato i propri investimenti nella medicina di precisione nel corso degli ultimi cinque anni
- ❑ **Nascono divisioni/centri per la Individualized Medicine** (Mayo Clinic, Cleveland Clinic, Wisconsin’s Marshfield Clinic, Duke University di Durham)

Il futuro è qui...

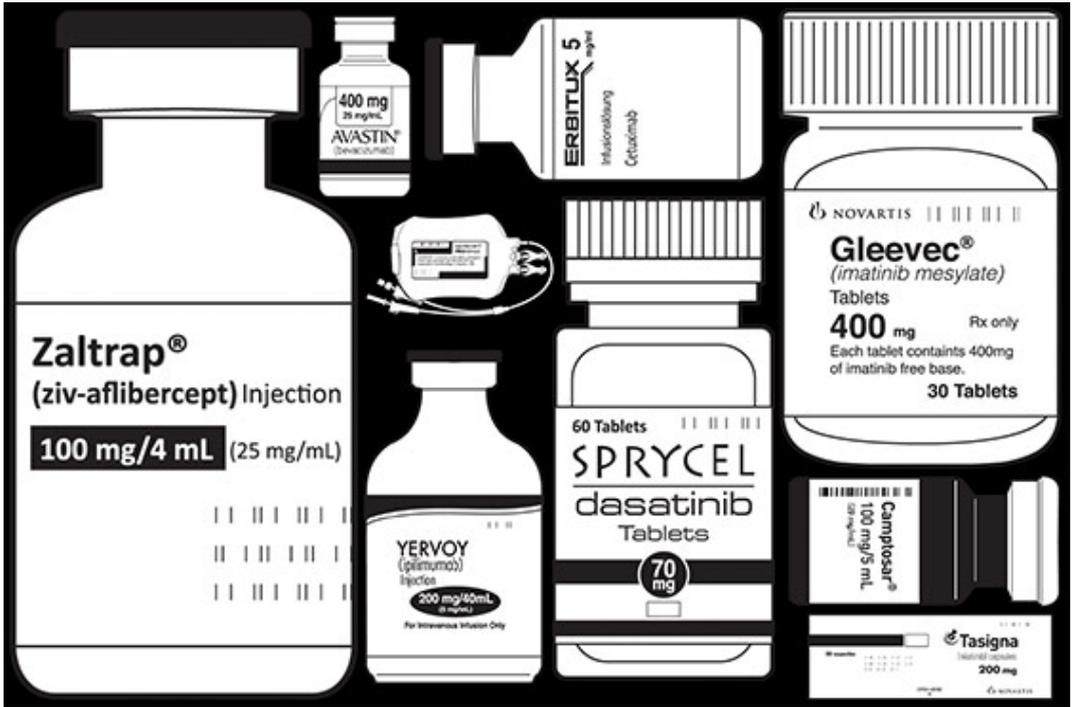
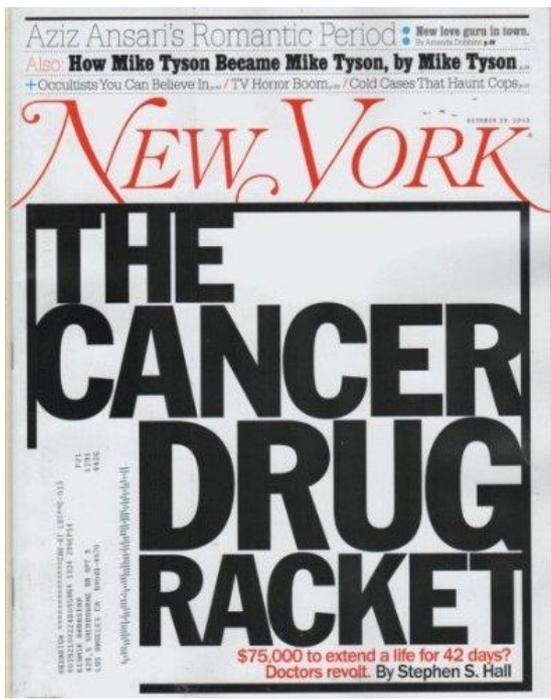


Cost of Testing

Cost of Treatment

"Here's my sequence..."

Innovazione farmacologica e sostenibilità



- Avastin, \$5,000/mese; Zaltrap, \$11,000/mese; Yervoy, \$39,000/mese; Erbitux, \$8,400/mese; Gleevec, \$92,000/anno; Tasigna, \$115,000/anno

Terapia oncologica mirata e sostenibilità



Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio

- ❑ Il loro utilizzo nella pratica clinica è sottoposto a un severo monitoraggio, anche alla luce del rapporto tra i **costi molto elevati** e i benefici
- ❑ La possibilità di accedere a terapie realmente innovative dipende dalle risorse economiche di cui si dispone e dalla qualità dei sistemi di erogazione dei farmaci
- ❑ Anche una vera novità terapeutica ha scarso valore in termini di salute pubblica se le persone che potrebbero beneficiarne non possono permetterselo
- ❑ Rivisitazione dei **sistemi di rimborso** e costi sulla base dell'**effectiveness** e dei dati di **registri a termine definito**, e prospettiva di **un fondo nazionale per i farmaci oncologici**

La Terapia oncologica "mirata" e la "persona"

La genomica, la proteomica, la farmacogenomica, la metabolomica, l'epigenomica ci permettono di identificare trattamenti "mirati" per ogni specifico paziente
Ma gli aspetti psicologici, sociali, culturali comportamentali, economici sono altrettanto importanti

Personomics

It is much more important to know what sort of a patient has a disease than what sort of a disease a patient has.

Sir William Osler

La **Personomica** dovrebbe essere aggiunta tra gli strumenti della medicina di precisione definita come quelle circostanze, uniche per ciascun individuo, che influenzano la suscettibilità ad una malattia, il fenotipo, la risposta ai trattamenti

Ziegelstein R.C. JAMA Intern Med 2015

Personomica e persona

La medicina di precisione ha
permesso di

*conoscere i determinanti
molecolari e cellulari unici di ogni
persona*

Meno tempo per :
lo studio del malato,

*il colloquio con il paziente,
la valutazione dei suoi bisogni e delle sue aspettative,*
ma diventa **progressivamente**
la considerazione dell'impatto economico che la malattia o le cure potranno avere su
più difficile conoscere ogni
di lui e sulla sua famiglia

paziente come persona



Grazie per la vostra attenzione !

