

Pharma2020 - Evoluzione della farmacologia terapeutica

CAPITOLO

60

Giuseppe Recchia



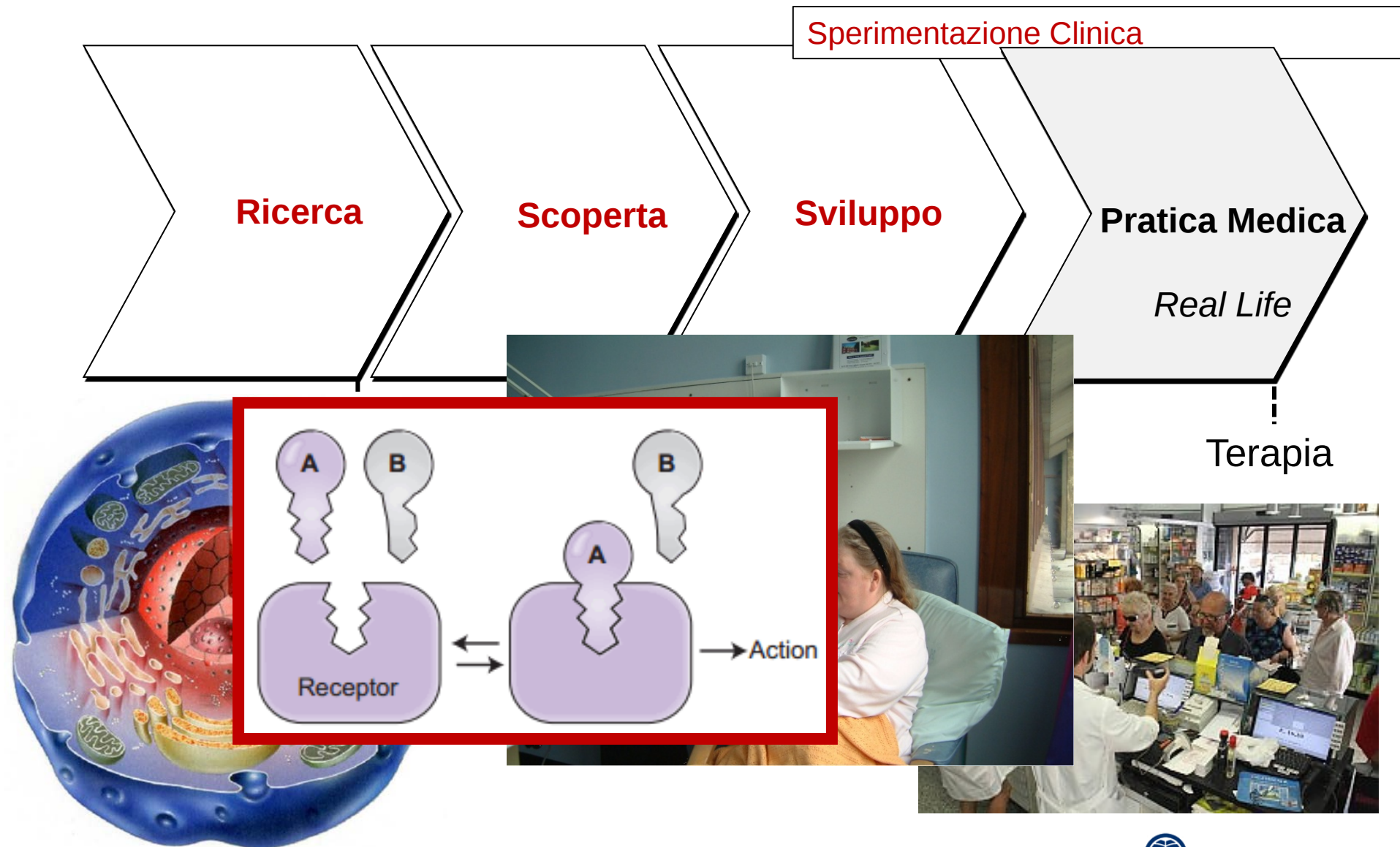
Fondazione Smith Kline

Obiettivi formativi

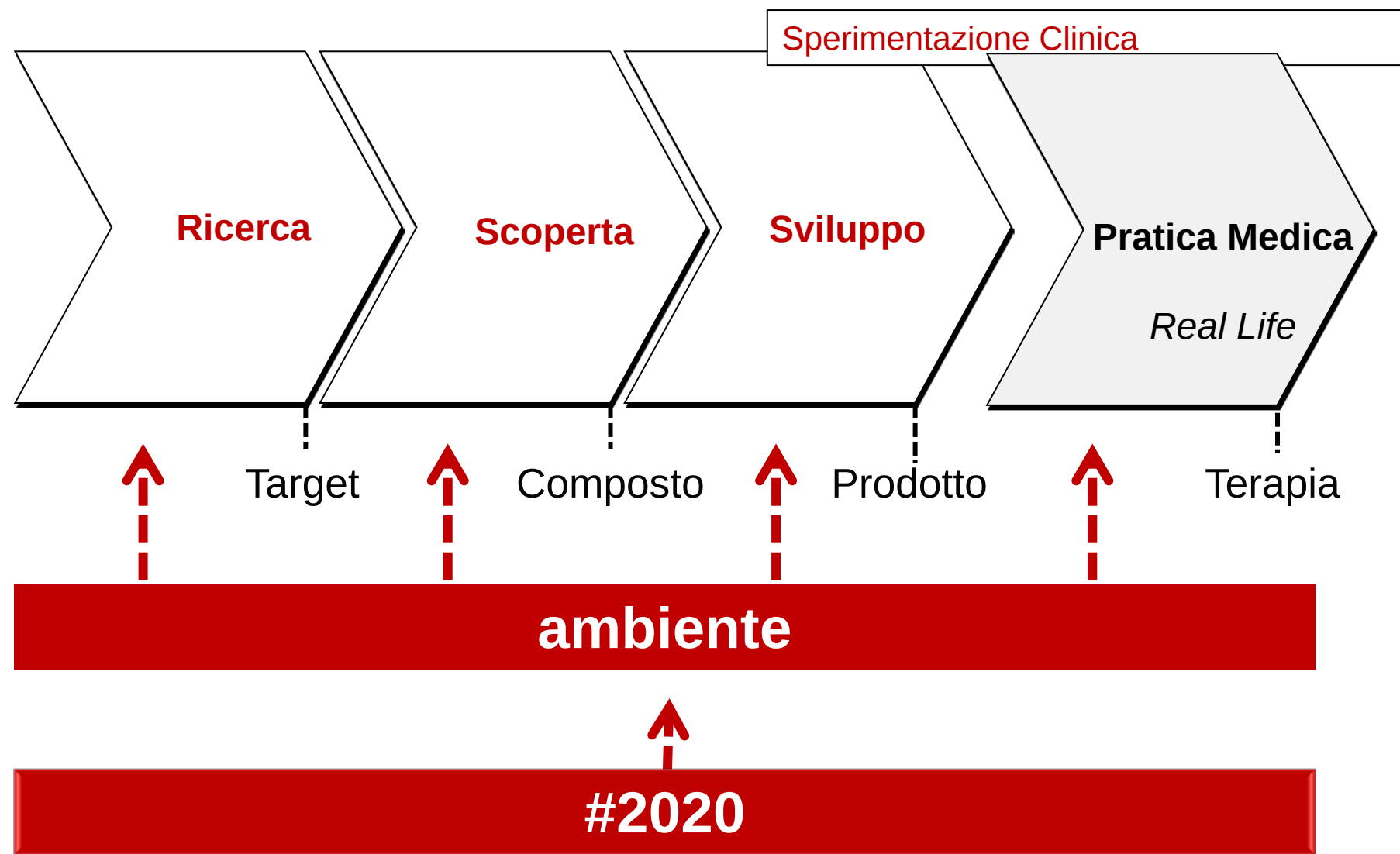
- Comprendere lo scenario nel quale i farmaci verranno scoperti e sviluppati nei prossimi 3 anni
- Acquisire informazioni sulle nuove normative che interessano lo sviluppo del farmaco e la sperimentazione clinica
- Comprendere l'evoluzione della ricerca e l'importanza del trasferimento tecnologico delle scoperte farmacologiche dall'accademia all'impresa per rendere possibile la disponibilità dell'innovazione terapeutica al paziente
- Comprendere la rilevanza della ricerca nel contesto della vita reale per colmare i debiti informativi dello sviluppo pre-autorizzativo del farmaco
- Acquisire consapevolezza sul nuovo ruolo del paziente nella ricerca e sviluppo dei nuovi farmaci

Bologna, 4 maggio 2018

Ricerca, Scoperta e Sviluppo del Farmaco 2018



Ricerca, Scoperta e Sviluppo del Farmaco 2018



2018



BIG DATA

Semi-Structured
Unstructured data
Volume
Useful
Metadata
Structured
Data analysis
People driven
Decision making
Zettabyte
Framework
Smart content
database
Text analytics
Semantic Metadata
VA

Data drives all we do.

Cambridge Analytica uses data to change audience behavior. Visit our [Commercial](#) or [Political](#) divisions to see how we can help you.



Leggi e Regole



COMMITTEE ON ENERGY AND COMMERCE

Chairman Fred Upton
114th Congress

The 21st Century Cures Act (HR 6)

Help and Hope for Patients Through Biomedical Innovation

The pace of scientific advancement over the past two decades, including the mapping of the human genome, has been impressive, giving us a myriad of genetic clues about the underpinnings of disease. Translating these discoveries into new treatments for patients, however, has proven to be difficult. HR 6 accelerates the discovery, development and delivery of life saving and life improving therapies, and transforms the quest for faster cures by:

- **Removing barriers to increased research collaboration.**

Experts agree that more collaboration and access to data will produce faster cures and therapies. While protecting patient privacy, HR 6 breaks down existing barriers to sharing and analyzing the growing amount of health data generated in research and clinical settings.

- **Incorporating the patient perspective into the drug development and regulatory review process.**

HR 6 strengthens the FDA's ability to take the direct experience of patients with particular diseases and conditions, and the effect of their current therapies and use that data to modify and improve potential treatments.

- **Measuring success and identifying diseases earlier through personalized medicine.**

HR 6 provides guidance for the broader, more collaborative development, understanding, and utilization of drug development tools such as biomarkers, which can be used for earlier assessment of how a particular therapy is working and on whom. HR 6 would advance personalized medicine, making sure patients can be treated based on their unique characteristics at the appropriate time.

- **Modernizing clinical trials.**

Personalized medicine allows researchers to design more targeted clinical trials that can produce results faster and cheaper. HR 6 will allow greater use of patient generated registries that speed the recruitment of participants. It will also allow researchers to screen patients in advance to determine if their genetic predisposition makes them better candidates for targeted therapies. The legislation also clears the way to use new and creative adaptive trial designs and deploy the most modern statistical and data tools, while significantly reducing existing, duplicative or unnecessary paperwork requirements.

Transformazione Digitale

- Ricerca
- Scoperta
- Sviluppo

Modernizzare la Sperimentazione Clinica

- Mobile
- Senza carta
- Senza siti
- Mondo Reale
- Arruolamento
- Trattenimento

published online 13 March 2017

**nature
biotechnology**

The Asthma Mobile Health Study, a large-scale clinical observational study using ResearchKit

Yu-Feng Yvonne Chan^{1,2}, Pei Wang¹, Linda Rogers³, Nicole Tignor¹, Micol Zweig¹, Steven G Hershman⁴, Nicholas Genes^{1,2}, Erick R Scott¹, Eric Krock⁴, Marcus Badgeley¹, Ron Edgar⁴, Samantha Violante¹, Rosalind Wright^{3,5,6}, Charles A Powell³, Joel T Dudley^{1,7} & Eric E Schadt¹

The feasibility of using mobile health applications to conduct observational clinical studies requires rigorous validation. Here, we report initial findings from the Asthma Mobile Health Study, a research study, including recruitment, consent, and enrollment, conducted entirely remotely by smartphone. We achieved secure bidirectional data flow between investigators and 7,593 participants from across the United States, including many with severe asthma. Our platform enabled prospective collection of longitudinal, multidimensional data (e.g., surveys, devices, geolocation, and air quality) in a subset of users over the 6-month study period. Consistent trending and correlation of interrelated variables support the quality of data obtained via this method. We detected increased reporting of asthma symptoms in regions affected by heat, pollen, and wildfires. Potential challenges with this technology include selection bias, low retention rates, reporting bias, and data security. These issues require attention to realize the full potential of mobile platforms in research and patient care.

Clinical Therapeutics/Volume 11, Number 11, 2017

Incorporating Site-Less Clinical Trials Into Drug Development: A Framework for Action

Irl B. Hirsch, MD¹; Joe Martinez, RPh, PDE, PPC²; E. Ray Dorsey, MD, MBA³; Gerald Finken, RPh, MS⁴; Alexander Fleming, MD⁵; Chris Gropp⁶; Philip Home, DM, DPhil⁷; Daniel I. Kaufer, MD⁸; and Spyros Papapetropoulos, MD, PhD⁹

¹University of Washington, Seattle, Washington; ²Center Point Clinical Services, Malvern, Pennsylvania; ³University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; ⁴CSM, Fargo, North Dakota; ⁵Kinexum, Harper's Ferry, West Virginia; ⁶Triologics, Wilmington, Delaware; ⁷Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ⁸University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; and ⁹TEVA Pharmaceuticals, Boston, Massachusetts

ABSTRACT

Purpose: Options for leveraging available telemedicine technologies, ranging from simple webcams and telephones to smartphone apps and medical-grade wearable sensors, are evolving faster than the culture of clinical research. Until recently, most clinical trials relied on paper-based processes and technology. This cost- and labor-intensive system, while slowly changing, remains an obstacle to new drug development. Alternatives that use existing tools and processes for collecting real-world data in home settings warrant closer examination.

bridge to alternative trial models, including “large simple trials” that strive to answer one or two questions using data derived from representative patient populations treated in typical clinical settings.

Implications: Site-less CROs offer a working example of how remote technologies and in-home monitoring methods can address shortcomings of conventional drug development. This model maximizes time and cost, as well as potentially earlier identification of adverse events. Coordinated communication among investigators, sponsors, regulators, and patients will be needed to develop standardized



La ricerca e sviluppo di nuovi farmaci nell'era dell'intelligenza artificiale

Come le compagnie farmaceutiche stanno esplorando e applicando l'intelligenza artificiale

Il progresso scientifico ha fornito negli ultimi decenni informazioni senza precedenti sulle basi molecolari delle malattie e consentito di identificare nuovi target per la scoperta di farmaci. Nella gran parte dei casi, queste conoscenze non sono state trasformate in nuove terapie, a causa dei limiti che tuttora gravano sulla ricerca & sviluppo (R&S) dei farmaci. Questa rappresenta un processo costoso, lungo e inefficiente, che richiede fino a 15 anni per trasferire al mercato un nuovo farmaco, con un costo medio di 2,5 miliardi di dollari statunitensi e un rischio di fallimento elevato. Solo il 10 per cento dei composti che entrano nella fase 1 di sviluppo clinico arriva alla fase successiva e il tasso di fallimento nelle fasi 2 e 3 è intorno al 50 per cento, invariato da oltre due decenni. Metà dei fallimenti è dovuta a mancanza di efficacia, espressione della difficoltà di selezionare il giusto target per la malattia in studio¹.

Per superare questi limiti, molte compagnie farmaceutiche stanno esplorando e, in alcuni casi, applicando l'utilizzo di intelligenza artificiale nelle diverse fasi della R&S del farmaco. Un razionale alla base di tale utilizzo è rappresentato dalla possibilità oggi di produrre e accedere a molti più dati rispetto a quanti possano essere effettivamente usati per la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci. Si tratta di dati eterogenei, strutturati e non strutturati, pubblici e privati, che derivano da fonti diverse quali *high throughput screening*, sequenziamento genomico, spettrometria di massa, metabolomica e trascrittomica, fenotipizzazione, studi e sperimentazioni cliniche, social network, database sanitari. Fanno parte dei cosiddetti big data che per le loro dimensioni e complessità potrebbe consentire di studiare i legami tra fenomeni diversi,

oggi costituite 47 startup di intelligenza artificiale² che, pur con eccezioni, forniscono alle compagnie farmaceutiche una serie di servizi classificabili nelle seguenti finalità³:

1. aggregazione e sintesi di informazioni,
2. repurposing di farmaci,
3. generazione di nuovi farmaci candidati,
4. validazione di farmaci candidati,
5. drug design,
6. pianificazione delle sperimentazioni precliniche,
7. esecuzione di sperimentazioni precliniche,
8. pianificazione di sperimentazioni cliniche,
9. reclutamento di pazienti per sperimentazioni cliniche,
10. ottimizzazione delle sperimentazioni cliniche,
11. pubblicazione di dati.

Una delle aree di maggior interesse è il *repurposing*, ovvero il riposizionamento di farmaci già sviluppati verso nuove indicazioni terapeutiche e, più in generale, il riutilizzo dei dati e delle informazioni di varia natura (dati di studi preclinici, sperimentazioni cliniche, ecc.) per identificare nuove opportunità di uso. A tal fine, per esempio, BenevolentAI ha recentemente acquisito il diritto di sviluppo, produzione e commercializzazione di composti in fase precoce di sviluppo clinico: con i propri sistemi di intelligenza artificiale la startup si prefigge di individuare nuovi bersagli e nuovi utilizzi, con l'opportunità – trattandosi di composti che hanno già superato la fase preclinica, le valutazioni di safety e la fase 1 – di accelerare il processo di sviluppo e portare direttamente i composti candidati alla fase 2. La prima sperimentazione clinica di fase 2 per



Alberto Malva
GlaxoSmithKline,
Verona



Chiara Andreoli
GlaxoSmithKline,
Verona



Giuseppe Recchia
GlaxoSmithKline,
Verona
Fondazione
Smith Kline, Verona

interna denominata "Medicines discovered using artificial intelligence" e collaborando con diverse startup. La partnership con Exscientia in particolare ha l'obiettivo di scoprire nuove e selettive piccole molecole per un massimo dieci target biologici correlati a diverse malattie. La collaborazione con Insilico intende identificare nuovi target biologici e nuove vie molecolari. CSK fa anche parte del consorzio pubblico-privato Atom che impiega l'intelligenza artificiale per accelerare i processi di R&S dalla fase identificazione del target biologico alla disponibilità del farmaco per il paziente in meno di un anno. A tale scopo CSK sta fornendo al consorzio dati biologici in vitro e chimici relativi a oltre 2 milioni di composti già sottoposti a screening farmaco tossicologico.

Pfizer ha avviato una collaborazione per utilizzare la piattaforma IBM Watson nella ricerca di nuovi farmaci in immunoncologia. La capacità di analisi predittiva da parte dell'intelligenza artificiale del contenuto – in continuo auto-aggiornamento – di 25 milioni di abstract presenti su Medline, un milione di articoli scientifici e 4 milioni di brevetti depositati potrà consentire di individuare connessioni molecolari non ancora esplorate e di combinare in modo appropriato i trattamenti nel contesto della medicina di precisione.

Le grandi aspettative

Per quanto riguarda lo sviluppo, accanto alla predizione di possibili tossicità dei nuovi composti, le applicazioni della intelligenza artificiale alla sperimentazione clinica dei farmaci sono ancora in fase iniziale e interessano il disegno, il reclutamento e la ottimizzazione di sperimentazioni cliniche (vedi tabella su www.forward.recentprogress/intelligenza-



«E' tempo di ascoltare i veri esperti»

Drugs research [+ Follow](#)

US healthcare: Power to the patients?

Families of boys suffering from Duchenne muscular dystrophy push for approval of a new medicine



Stacie al-Chokhachi and her son, Dalton listen to testimony on the use of Eteplirsen at an FDA meeting in April



FINANCIAL
TIMES

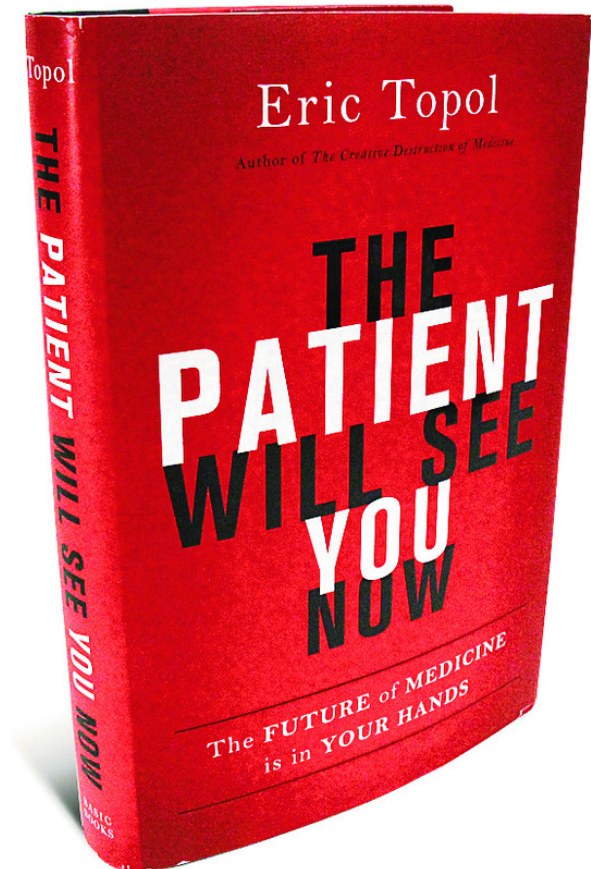
FOCUS

POLICY

From passengers to co-pilots: Patient roles expand

Margaret Anderson* and K. Kimberly McCleary*

The premier position of medical research on the U.S. national policy agenda offers an unprecedented opportunity to advance the science of patient input and marks a turning point in the evolution of patient engagement.



Perché? Aderenza alla terapia

DOI [10.1701/2865.28900](https://doi.org/10.1701/2865.28900)

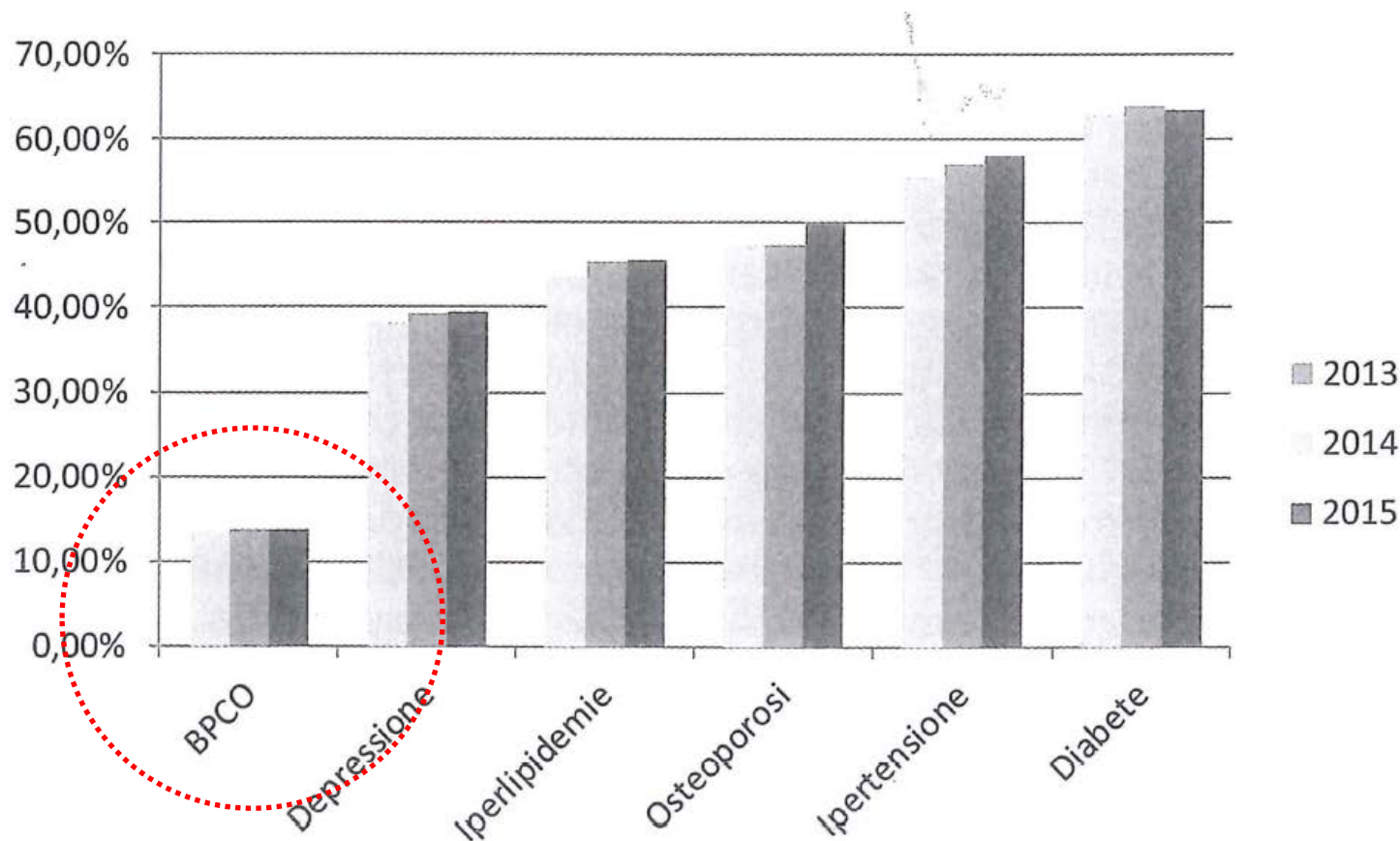
Recenti Prog Med 2018;109(2):95-97

PER VISUALIZZARE IL TESTO COMPLETO EFFETTUARE L'ACCESSO

Alcune considerazioni sull'aderenza alla terapia

MARIA FONT¹

¹UOC Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda ULSS 9 Scaligera.



Perché? Persistenza nella sperimentazione



Of clinical trials fail to retain enough patients¹



Average dropout rate across all clinical trials¹

Inconvenient location



Schedule conflicts



Personal/family matters



Physically unable



Financial constraints



Lack of appreciation



Forgetting visits



Fear and anxiety



Condition not improving



Side effects



Refusal to comply



Misunderstood expectations



Evoluzione dei ruoli del paziente nella ricerca e terapia, 2018

- Introduzione
- Chi è il paziente?
- **Paziente come Sponsor della ricerca**
 - *Fondazioni*
 - *Reti*
 - *MobileMedicalApps*
- **Paziente come Collaboratore e Consulente**
 - *Patient-Focused Drug Development and Patient Experience Data*
 - *Expert Patient*
- **Procedure Operative per il coinvolgimento del Paziente**
 - *Selezione*
 - *Principi del coinvolgimento*
 - *Accordi scritti*
 - *Compenso*
- Conclusioni

Fondazioni dei Pazienti

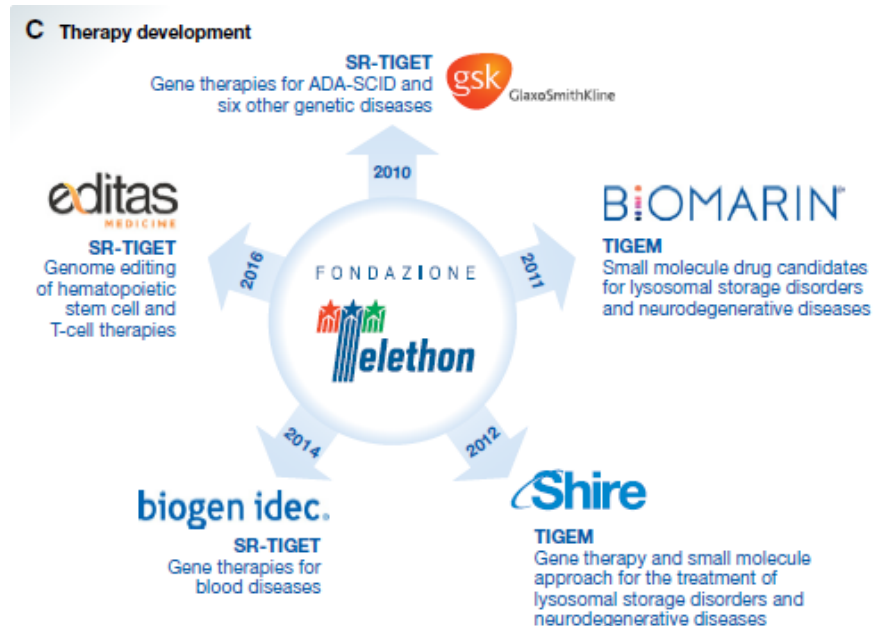
Commentary



EMBO
Molecular Medicine

Patient-driven search for rare disease therapies: the Fondazione Telethon success story and the strategy leading to Strimvelis

Lucia Monaco & Lucia Faccio



The recent approval of Strimvelis, the first *ex vivo* gene therapy to gain marketing authorization (Schimmer & Breazzano, 2016), has drawn attention to Fondazione Telethon, the Italian charity that played a pivotal role in this effort. Although it is not uncommon that advanced therapies, such as Strimvelis, are developed by partnerships between academia and industry, direct involvement of a charity in key steps of this process is still unusual. Illustrating the strategies and operational model adopted by Fondazione Telethon to achieve its mission of supporting excellent research aimed at curing rare genetic diseases may elucidate some of the enabling factors behind the Strimvelis success story.

Reti di Pazienti

A CHRONOLOGICAL BIBLIOGRAPHY OF PATIENTSLIKEME

THE COMPLETE COLLECTION OF PATIENTSLIKEME PUBLICATIONS

As of 1 January 2017



Your data has a heartbeat that gives new life to medical research.

Donate your data for you, for others, for good.

Living better starts here

Let's make healthcare better for everyone through sharing, support and research.



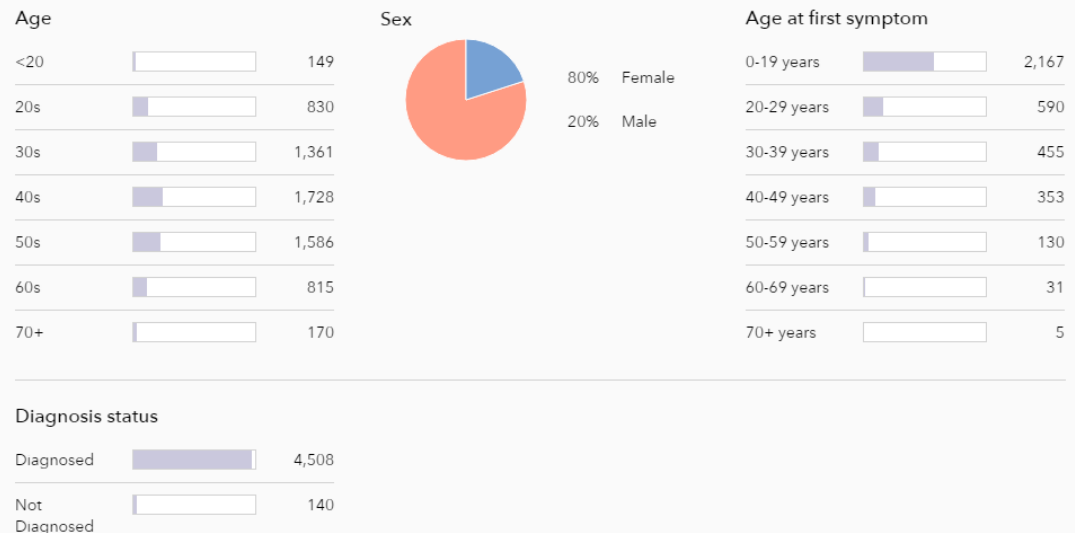
PatientsLikeMe and Shire to co-develop rare disease patient network

April 11, 2017

Data from the new platform will help inform rare disease drug development.

Who has Asthma on PatientsLikeMe?

7,118 patients have this condition
90 new patients joined this month
2,772 say Asthma is their primary condition



PERSPECTIVE

PATIENT ENGAGEMENT

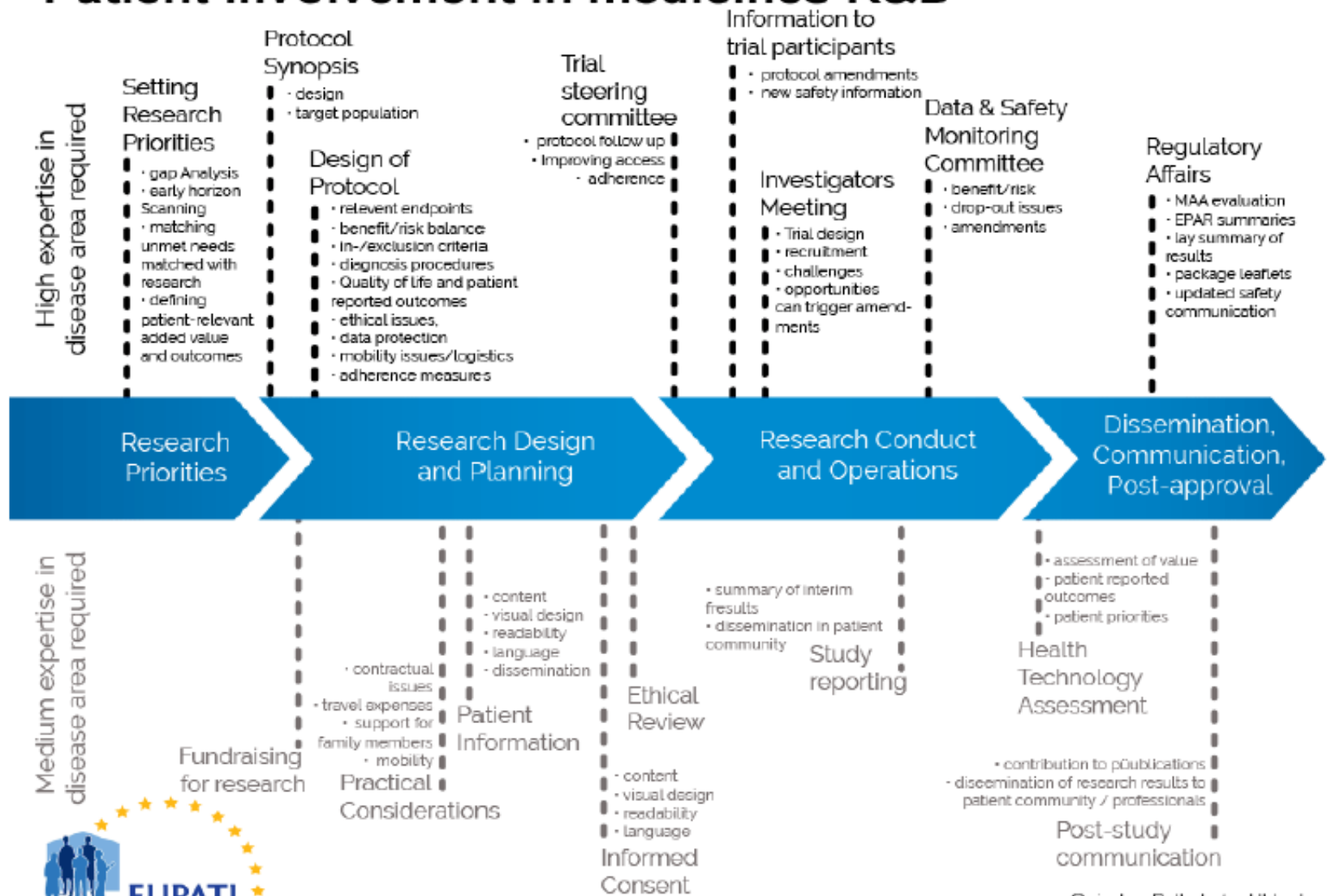
On the path to a science of patient input

Margaret Anderson* and **K. Kimberly McCleary***

It is early days in the creation of a science of patient input. Participants are establishing rigorous methods to better integrate patient perspectives, needs, and priorities throughout biomedical and bioengineering R&D and care delivery to patients. To assess progress and unmet needs, *FasterCures* tracked more than 70 collaborative initiatives clustered in six categories that are defining and shaping this developing field. No longer is patient engagement a fanciful notion as it was at the start of our journey in 2003, and the rush of activity is welcome and vital.

Patient Input

Patient involvement in medicines R&D



Expert Patient

The Expert Patient and Chronic Respiratory Diseases

Louis-Philippe Boulet

Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie

Correspondence should be addressed to Louis-Philippe Boulet

Received 20 July 2015; Accepted 20 September 2015

Copyright © 2016 Louis-Philippe Boulet. This is a Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

The concept of “expert patient” has been developed for patients with chronic diseases. These patients are now considered, not only to be able to manage their disease effectively with health professionals, but to also act on care delivery, and be involved in the production and conduct of research initiatives. There are some barriers and specific requirements need to be considered for the expert patient to play a potentially important role to improve current care,

The expert patient: towards a novel definition



Jean-François Cordier

Affiliations: Dept of Respiratory Diseases, National Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel University Hospital, Claude Bernard University, Lyon, France.

Correspondence: Jean-François Cordier, Respiratory Medicine, Louis Pradel Hospital, 28 avenue Doyen Lepine, Lyon (Bron) 69677, France. E-mail: jean-francois.cordier@chu-lyon.fr



@ERSpublications

Experience of illness and knowledge of disease make the expert patient an empowered partner for health professionals <http://ow.ly/x8vbj>

Chronic diseases have become a major burden in many developed countries. Physicians and policy makers manage patients and set clinical as well as research goals. In recent years, however, it has become progressively apparent that, as the patients are the ones living with the disease, their views and wishes should be considered, and healthcare should be more patient-centred. Many guidelines stress the importance of patient education, especially now that patients have easy access to information through the internet, mass media, educational activities in hospitals, communities and patient groups. Those living with common conditions such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, and even rare pulmonary disorders, progressively acquire both experience and knowledge of their condition. The importance of patient involvement not only in their own management but also in health policy planning and decision-making is now being emphasised in Europe. Task forces are beginning to include patients in their expert panels when setting guidelines.

Expert Patient

"It's time to listen to the real expert"

Paziente esperto, da passeggero a co-pilota della ricerca terapeutica?

Una proposta di discussione

Il 25 aprile 2016 un ragazzo di 17 anni affetto da distrofia muscolare di Duchenne guidava la sua carrozzella elettrica nella sala conferenza dove la Food and drug administration (Fda) teneva le audizioni degli esperti incaricati di valutare l'efficacia e la tollerabilità di eteplirsén, un composto sperimentale per il trattamento della sua malattia. Prendendo il microfono davanti a una commissione di esperti e consulenti della Fda, il ragazzo, Austin Leclaire, dichiarava: "(questo farmaco) mi ha permesso di mangiare da solo, mi ha dato una possibilità. È tempo di ascoltare i veri esperti"¹.

Chi sono i veri esperti? I pazienti che hanno sperimentato il farmaco, secondo Austin e una parte crescente delle società. La Fda, dopo aver acquisito la valutazione condotta dagli esperti (che avevano votato 7 a 6 contro la sua efficacia nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne), avrebbe dovuto fornire la propria decisione sulla approvazione di eteplirsén entro il 25 maggio 2016². Tale data è stata posticipata, per poter completare le valutazioni secondo altre prospettive, e oggi Austin è ancora in attesa della valutazione finale della Fda.

Sebbene si tratti di cronaca di questi giorni, questo caso è destinato a fare storia per quanto riguarda il ruolo del paziente nelle decisioni regolatorie dei nuovi farmaci. Per alcuni aspetti, richiama episodi che in Italia hanno alimentato la discussione scientifica e politica negli anni scorsi, quali i casi Stamina e Di Bella. Il fatto che interessi un paese avanzato per quanto riguarda la cultura scientifica

Tra questi ruoli, il paziente esperto ha la potenzialità di acquisire nei prossimi anni una rilevanza pari a quella dell'operatore sanitario, in grado di operare sia come soggetto attivo, responsabile di ricerca in gruppi o network di pazienti, sia come consulente della ricerca industriale o accademica per fornire pareri o consigli.

Per tale motivo, diviene necessario definire alcuni aspetti relativi alla definizione operativa, al percorso formativo ed esperienziale, e all'eventuale modalità di riconoscimento o certificazione.

Definizione

Non esiste a nostra conoscenza una definizione universalmente accettata e condivisa di paziente esperto, bensì differenti definizioni, spesso legate più a uno specifico contesto operativo che a una concezione generale.

Elaborando una proposta inizialmente riferita alla malattia respiratoria³, esperto può essere definito il paziente con esperienza della propria malattia (*illness*) ed expertise della patologia (*disease*) dalla quale è interessato. Il termine comprende pertanto un aspetto esperienziale relativo alla propria condizione

Figura 1. Matrice di responsabilità RACI.



Tabella 1. Matrice di responsabilità RACI per le attività di R&D alle quali partecipa il paziente.

Responsible	Accountable	Consulted	Informed
Condurre studi clinici	Promuovere la scoperta di farmaci	Rilevanza degli obiettivi dello studio clinico Fattibilità e razionale del disegno dello studio clinico Partecipazione alla Qualità	Prima di uno studio clinico

PROPOSTA

"Paziente Esperto"

Perché? Chi? Come?

verso una definizione condivisa

Documento di posizione del
Gruppo di Lavoro "Paziente Esperto 2017",
realizzato a partire dalla Tavola Rotonda
tenutasi giovedì 22 Settembre 2016,
presso l'Andreola Central Hotel,
via Domenico Scarlatti, 24 - Milano



- Experience of illness
- Expertise on disease

Paziente Esperto In

2018 - 2019



Obiettivi

1. Favorire lo sviluppo del ruolo di paziente esperto in Italia;
2. Realizzare lo sviluppo di un numero rappresentativo di “Pazienti Esperti in |...” alcune malattie croniche di rilevanza sociale, quali Asma Bronchiale, Diabete Mellito, BPCO, Lupus Eritematoso Sistemico, malattia di Parkinson, sindrome di Sjogren ed altre;
3. Elaborare un percorso formativo, conoscitivo ed esperienziale, comune alle diverse malattie;
4. Elaborare un percorso formativo, conoscitivo ed esperienziale, specifico per il paziente con Asma Bronchiale e Lupus Eritematoso Sistemico;
5. Sviluppare modalità di certificazione delle conoscenze e delle esperienze.

Sviluppo del ruolo del “Paziente Esperto In...”

Evoluzione dei ruoli del paziente nella ricerca e terapia

Evoluzione dei Ruoli del Paziente nella Ricerca e nella Terapia Farmacologica

Patient Engagement, Patient Input, Expert Patient

Roberta Bodini^{1,4}, Maurizio Marvisi², Chiara Andreoli¹, Romeo Poli³, Fabio Arpinelli¹,
Giuseppe Recchia⁴, Adriano Vaghi⁵

¹ GlaxoSmithKline spa, Verona ²Casa di Cura Figlie di San Camillo, Cremona ³[A.MARE-](#)
Associazione Malattie Respiratorie, Cremona ⁴Fondazione Smith Kline, Verona ⁵Ospedale
G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI)

Contatti ed approfondimenti



@fsk_it



Fondazione Smith Kline



@GGRecchia

www.fsk.it