

**NUOVI FARMACI BIOLOGICI IN
ONCOLOGIA:
- CRITERI DI APPROPRIATEZZA**



Giampietro Gasparini

U.O.C. Oncologia medica

Azienda Complesso Ospedaliero

San Filippo Neri – Roma

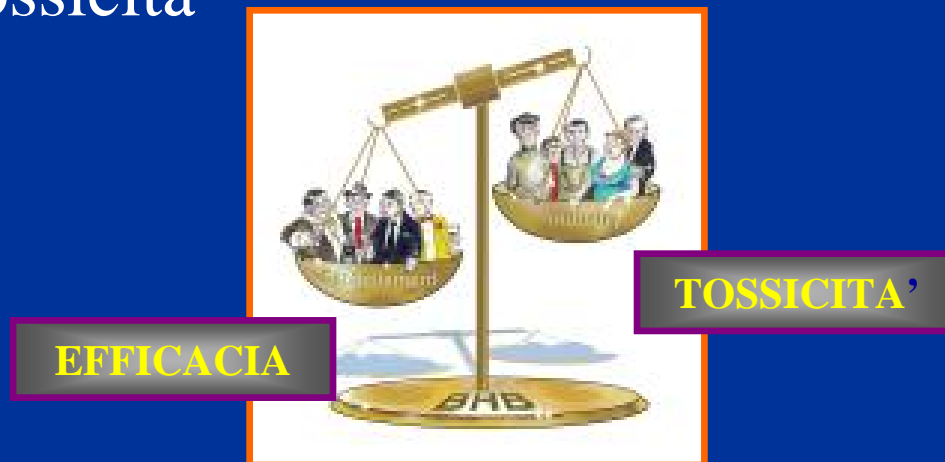
Roma, 20.03.2009



CHE COSA E' LA TERAPIA TARGET ?

La Terapia Target è volta al trattamento di una **specifica malattia** attraverso l'impiego di un **farmaco appropriato** alla **dose ottimale**, somministrato al **paziente idoneo**

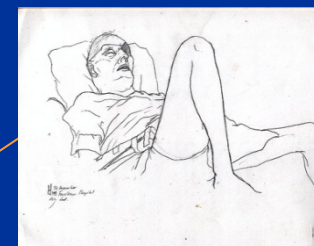
L'obiettivo è l'ottimizzazione dell'indice terapeutico, ottenendo l'efficacia massima con la minima tossicità



TUMORE

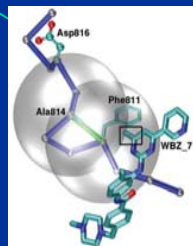


PAZIENTE



- Et  e PS
- Co-morbidi 
- Compliance
- Etnia
- Genetica

**Pochi istotipi
ma
molti sottotipi
molecolari**



FARMACO

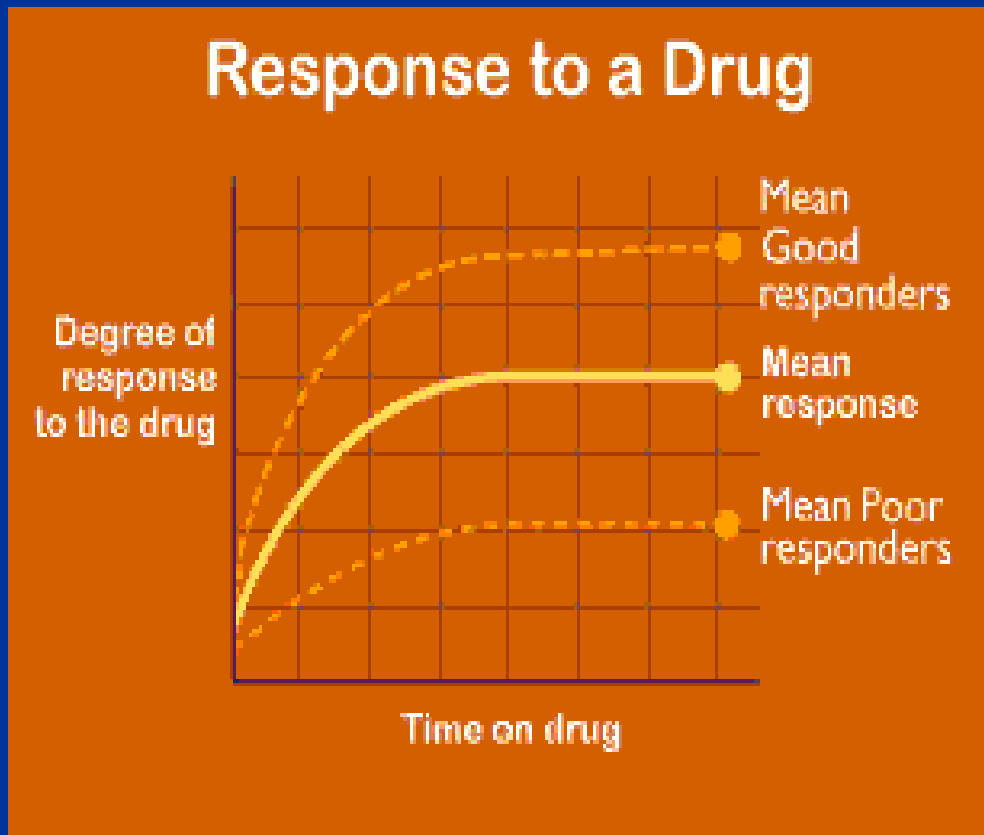
Farmacogenomica

Farmacocinetica
Farmacodinamica

Farmacogenetica



I Farmaci agiscono meglio in alcuni pazienti rispetto ad altri



Fattori che influenzano la risposta:

- **Farmacocinetica**
- **Ambiente**
- **Genetica**

INTERAZIONI POSSIBILI

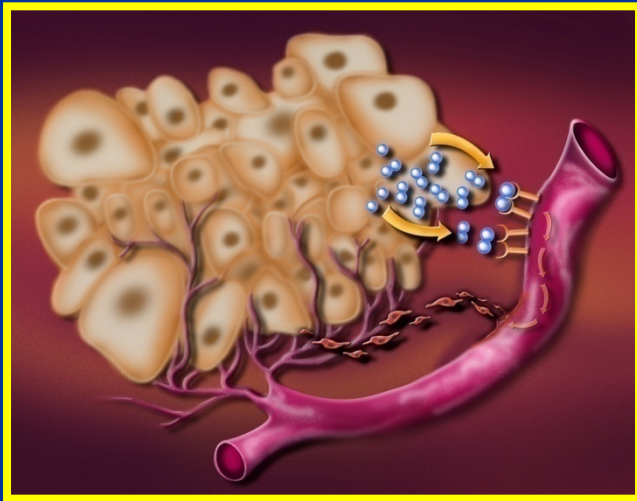
- PAZIENTE



- Patologie pregresse
- Comorbidità
- Intolleranza farmacologica
- Stato psicologico
- Compliance
- Metabolismo del farmaco

INTERAZIONI POSSIBILI

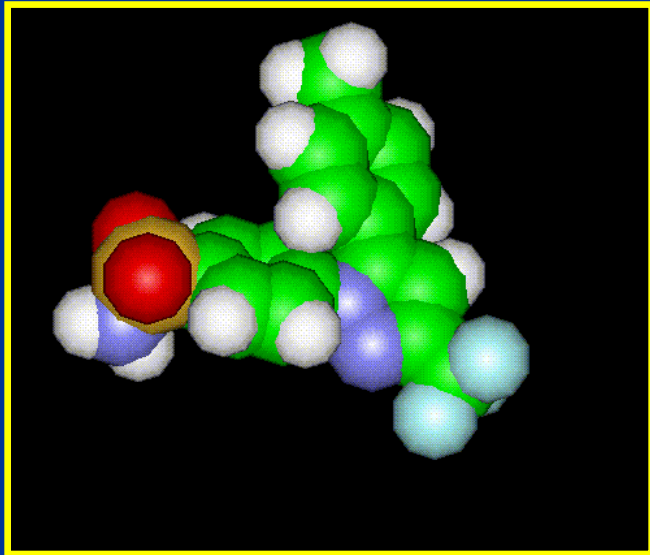
- TUMORE



- Pathways molecolare
- Identificazione del Target
- Markers predittivi
- Sedi di metastasi
- Stadio di malattia

INTERAZIONI POSSIBILI

- *FARMACO*



- Meccanismo d'azione
- Farmacocinetica
- Farmacodinamica
- Tossicità
- Interazioni farmaco-farmaco

APPROPRIATEZZA FARMACOLOGICA

- Conoscenza della farmacodinamica e della farmacocinetica
- Profilo tossicologico, controindicazioni
- Indicazione/i terapeutica/che

CATEGORIE DEI FARMACI TARGET REGISTRATI

CATEGORIA	FARMACO	TARGET
INIBITORI EGFR	CETUXIMAB PANITUMUMAB ERLOTINIB	EGFR
ANTIANGIOGENICI	BEVACIZUMAB SORAFENIB SUNITINIB	VEGF
INIBITORI m-TOR	TEMSIROLIMUS	?
INIBITORI c-KIT/Abl	IMATINIB	PDGF/m c-KIT
INIBITORI HER-2	TRASTUZUMAB LAPATINIB	HER-2

FATTORE PREDITTIVO DI EFFICACIA PER LA TARGET THERAPY

SI'



IMATINIB

TRASTUZUMAB

LAPATINIB

CETUXIMAB

PANITUMUMAB

NO



BEVACIZUMAB

ERLOTINIB

GEFITINIB

VEGFR-TKIs

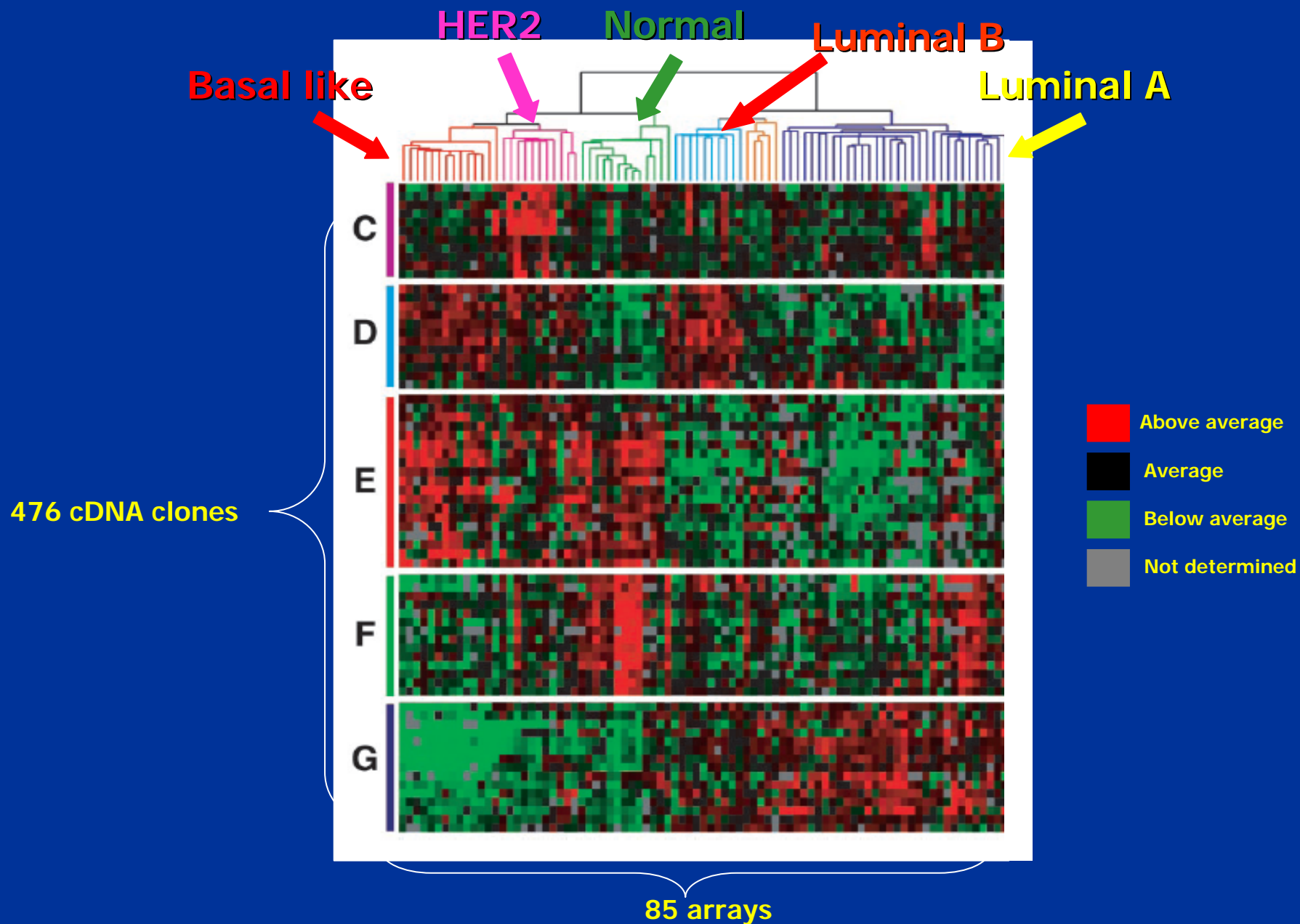
MARKERS TUMORALI TISSUTALI PREDITTIVI

- **HER-2** : *ca mammario e trastuzumab, lapatinib*
- **c-Kit**: *GIST e glivec, sunitinib*
- **K-ras / B –raf**: *ca colon e cetuximab, panitumumab*
- **EGFR** mutazioni: *NSCLC e erlotinib*

TERAPIA PERSONALIZZATA

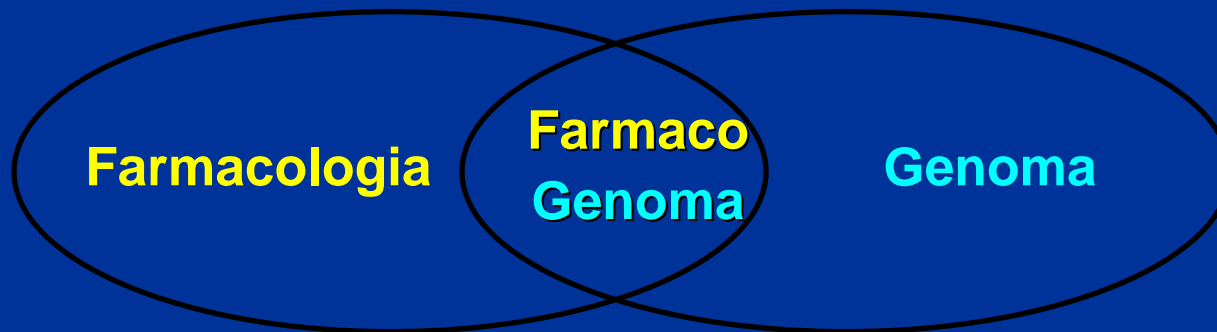
- Profilo genetico del tumore
- **Farmacogenetica**
- Monitoraggio terapeutico del farmaco
 - ✓ *Farmacocinetica*
 - ✓ *Fattori predittivi*
 - ✓ *Interazioni farmacologiche*

MOLECULAR PORTRAIT OF BREAST CANCER



FARMACOGENETICA

La Farmacogenetica aiuta a capire possibili differenze individuali nella attività e nel profilo tossicologico dei farmaci antineoplastici

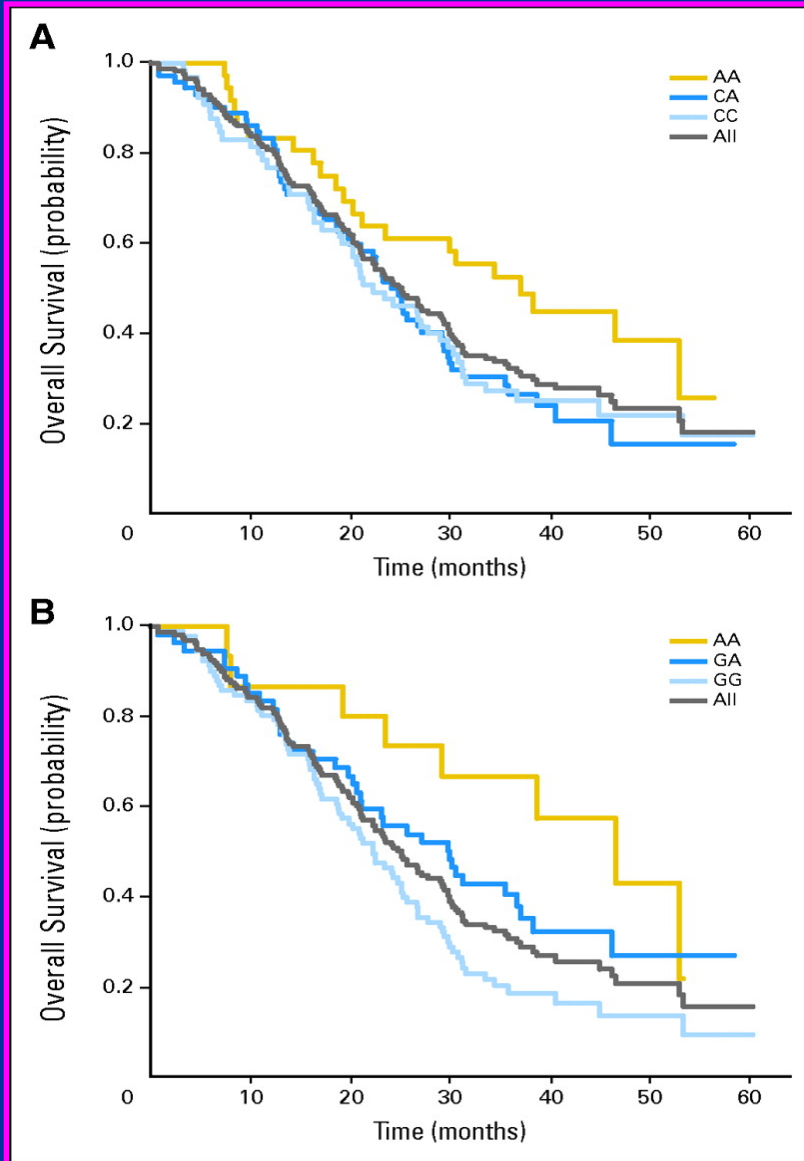


**Association of Vascular Endothelial Growth Factor
and Vascular Endothelial Growth Factor
Receptor-2 Genetic Polymorphisms With
Outcome in a Trial of Paclitaxel Compared With
Paclitaxel Plus Bevacizumab in Advanced Breast
Cancer: ECOG 2100**

*Bryan P. Schneider, Molin Wang, Milan Radovich, George W. Sledge, Sunil Badve,
Ann Thor, David A. Flockhart, Bradley Hancock, Nancy Davidson, Julie
Gralow, Maura Dickler, Edith A. Perez, Melody Cobleigh, Tamara Shenkier,
Susan Edgerton, Kathy D. Miller*

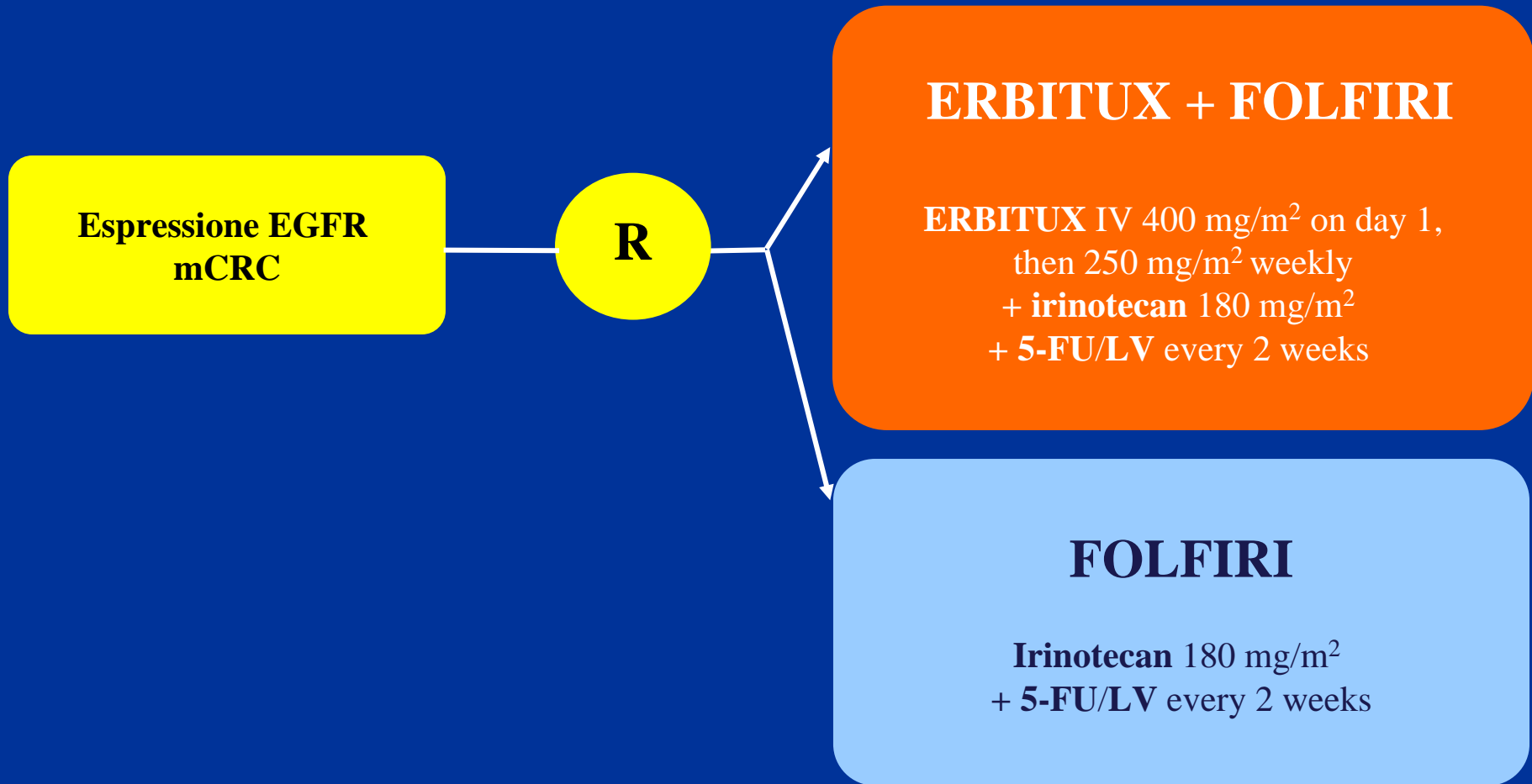
Journal of Clinical Oncology, Vol 26, No 28 (October 1), 2008: pp. 4672-4678

Curve di Sopravvivenza mediana (OS) in relazione al genotipo; (A) vascular endothelial growth factor (VEGF)-2578 C/A; (B) VEGF-1154 G/A



I genotipi *VEGF-2578 AA* e *VEGF-1154 AA* sono correlati ad una migliore OS nel braccio di trattamento con bevacizumab

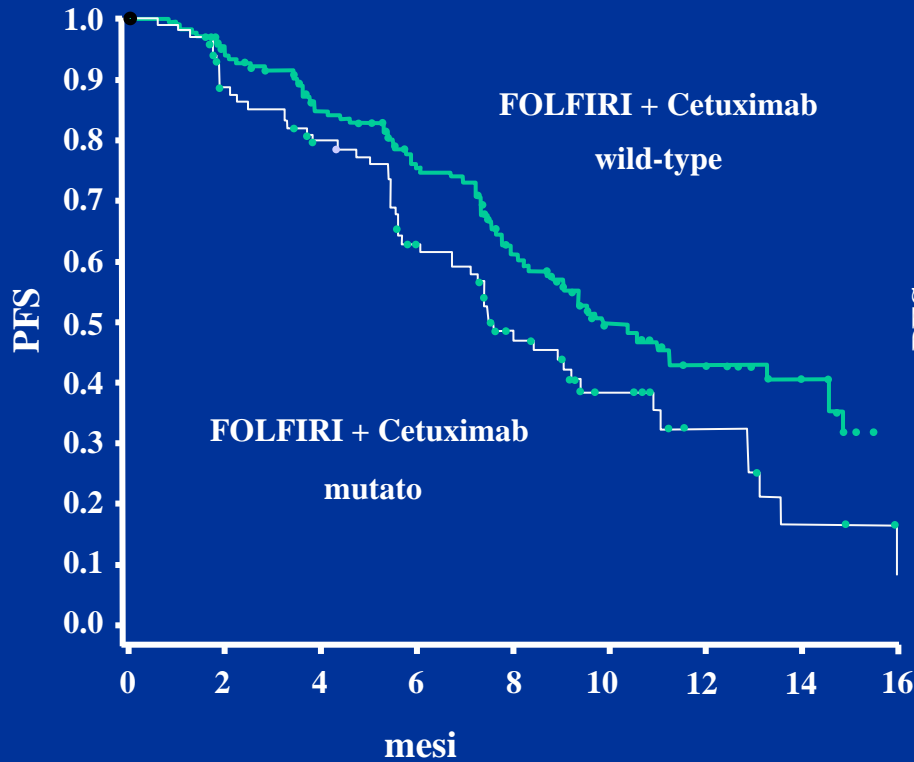
CRYSTAL study: Disegno



K-RAS wild-type: Valore predittivo per Cetuximab

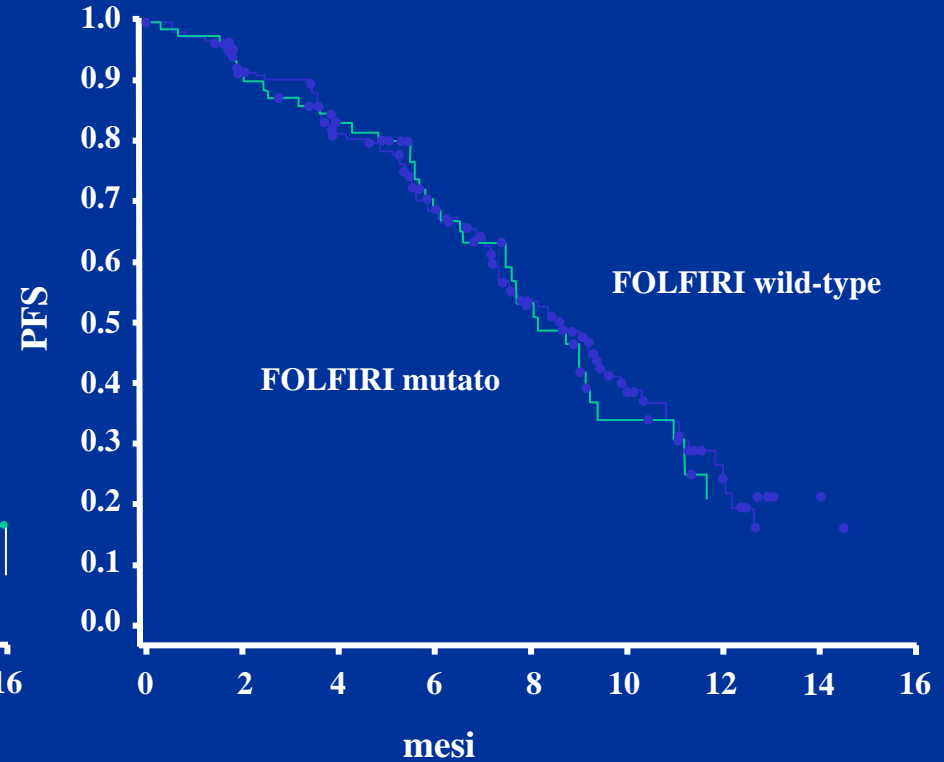
FOLFIRI + Cetuximab HR=0.63 (p=0.007)

mPFS: Wild-type (n=172) 9.9 mesi
vs mutato (n=105) 7.6 mesi



FOLFIRI HR=0.97 (p=0.87)

mPFS: Wild-type (n=176) 8.7 mesi
vs mutato (n=87) 8.1 mesi



RAZIONALE DELLA DETERMINAZIONE DI K-RAS NEI TUMORI COLORETTALI

- K-RAS mutato: Evitare tossicità inutili
- K-RAS mutato: Evitare costi inappropriati
- K-RAS wild type: Relativo beneficio terapeutico

APPROPRIATEZZA LABORATORISTICA

- Diagnosi istologica
- Determinazione del target
- Standardizzazione e riproducibilità del metodo
- Adeguati test di qualità

Il test KRAS nei pazienti con cancro del colon-retto

(Un test molecolare sul DNA estratto da campioni tissutali tumorali)



Selezione tissutale



Test K-ras

Circa 17.000 test/anno in Italia

Ruolo dell'Oncologo

- **L'Oncologo inizia il processo.** La decisione se fare il test del K-RAS sul campione di tessuto tumorale del paziente spetta unicamente all'Oncologo Medico.
- **E' necessario che l'Oncologo ottenga dal paziente il consenso informato**
- **Si registra sul sito www.KRAS-aktive.it**
- **Apri e compila una nuova scheda per ogni analisi KRAS**
- **Riceve il risultato direttamente sulla scheda paziente che ha aperto**

Programma **aK**RAS **tive**

1. L'oncologo si registra sul sito www.kras-aktive.it e vi attiva una scheda paziente



2. L'anatomopatologo viene informato del programma aKtive. Egli accede al sito e completa la scheda. Chiama il numero verde **800 572798 (800 KRASWT)** per accordarsi con il call center Merck Serono sulle modalità di ritiro del campione biologico e per scegliere il Centro di Riferimento a cui inviarlo



5. L'anatomopatologo valuta e rende il risultato disponibile all'Oncologo che potrà meglio scegliere la strategia terapeutica più appropriata



Call Center

3. Merck Serono organizza e gestisce la logistica



4. Il Centro di Riferimento esegue il test KRAS e aggiunge alla scheda paziente il risultato



Corriere

Ruolo dei Laboratori di Riferimento

- SIAPEC ha formalizzato una lista di Centri di Riferimento (Centri Anatomia Patologica con laboratorio di Patologia Molecolare)
- Sono stati inclusi i laboratori che hanno già refertato KRAS con controllo di qualità.
- Un reciproco controllo di qualità avverrà “ongoing”
- Esegue il test K-ras e riporta il risultato sulla scheda paziente
- RBM (laboratorio top class a Ivrea controllato da Merck Serono Italia) si aggiunge con lo scopo di fungere da prezioso back-up.

APPROPRIATEZZA CLINICA

- Conoscenza delle caratteristiche farmacologiche del farmaco
- Conoscenza delle caratteristiche cliniche del malato (comorbidità ...)
- Corretta interpretazione del dato laboratoristico
- Corretta somministrazione del farmaco
- Corretto monitoraggio del trattamento

CONCLUSIONI-1

- **Necessità di un approccio multidisciplinare**
- **Validazione di nuove tecnologie e metodiche di laboratorio**
- **Ridefinizione e validazione della metodologia delle fasi della sperimentazione clinica**

CONCLUSIONI – 2

- I risultati degli studi traslazionali sui fattori predittivi di efficacia e sulla farmacogenetica sono promettenti, ma ottenuti prevalentemente da analisi retrospettive
- Gli studi di farmacogenetica mettono in risalto le diversità etniche
- E' possibile supporre che l'analisi farmacogenetica associata alla caratterizzazione molecolare del singolo tumore possa implementare la terapia personalizzata
- Le strategie terapeutiche innovative necessitano di essere valutate con studi clinici prospettici