NUOVI FARMACI, *TERAPIA PERSONALIZZATA E SOSTENIBILITA'*



Giampietro Gasparini

S.C. Oncologia Medica

Azienda Complesso Ospedaliero

San Filippo Neri – Roma

Roma, 10.2.2011

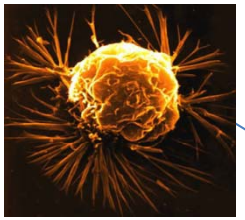
TRENDS IN 5-YEAR RELATIVE SURVIVAL RATES, 1975-2005 (SELECT CANCERS)

CANCER TYPE	1975-77	1984-86	1999-2005
ALL SITES	50%	54%	68%
BRAIN	24%	29%	36%
BREAST (FEMALE)	75%	79%	90%
COLON	52%	59%	66%
ESOPHAGUS	5%	10%	19%
HODGKIN LYMPHOMA	74%	79%	86%
KIDNEY	51%	56%	69%
LARYNX	67%	66%	63%
LEUKEMIA	35%	42%	54%
LIVER AND BILE DUCT	4%	6%	14%
LUNG AND BRONCHUS	13%	13%	16%
MELANOMA OF THE SKIN	82%	87%	93%
MYELOMA	26%	29%	37%

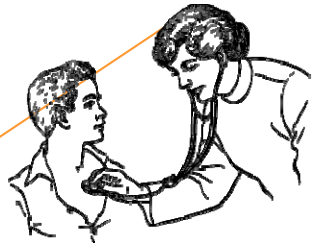
TRENDS IN 5-YEAR RELATIVE SURVIVAL RATES, 1975-2005 (SELECT CANCERS)

CANCER TYPE	1975-77	1984-86	1999-2005
NON-HODGKIN LYMPHOMA	48%	53%	69%
ORAL CAVITY AND PHARYNX	53%	55%	63%
OVARY	37%	40%	46%
PANCREAS	3%	3%	6%
PROSTATE	69%	76%	99 %
RECTUM	49%	57%	69%
STOMACH	16%	18%	27%
TESTIS	83%	93%	96%
THYROID	93%	94%	97%
URINARY BLADDER	74%	78%	82%
UTERINE CERVIX	70%	68%	72%
UTERINE CORPUS	88%	84%	84%

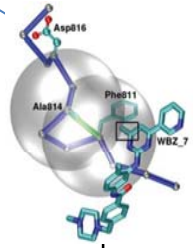
TUMORE



PAZIENTE



Pochi istotipi
ma
molti sottotipi
molecolari



- **Età e PS**
- **Co-morbidità**
- **Compliance**
- **Etnia**
- **Genetica**

≠ FARMACO

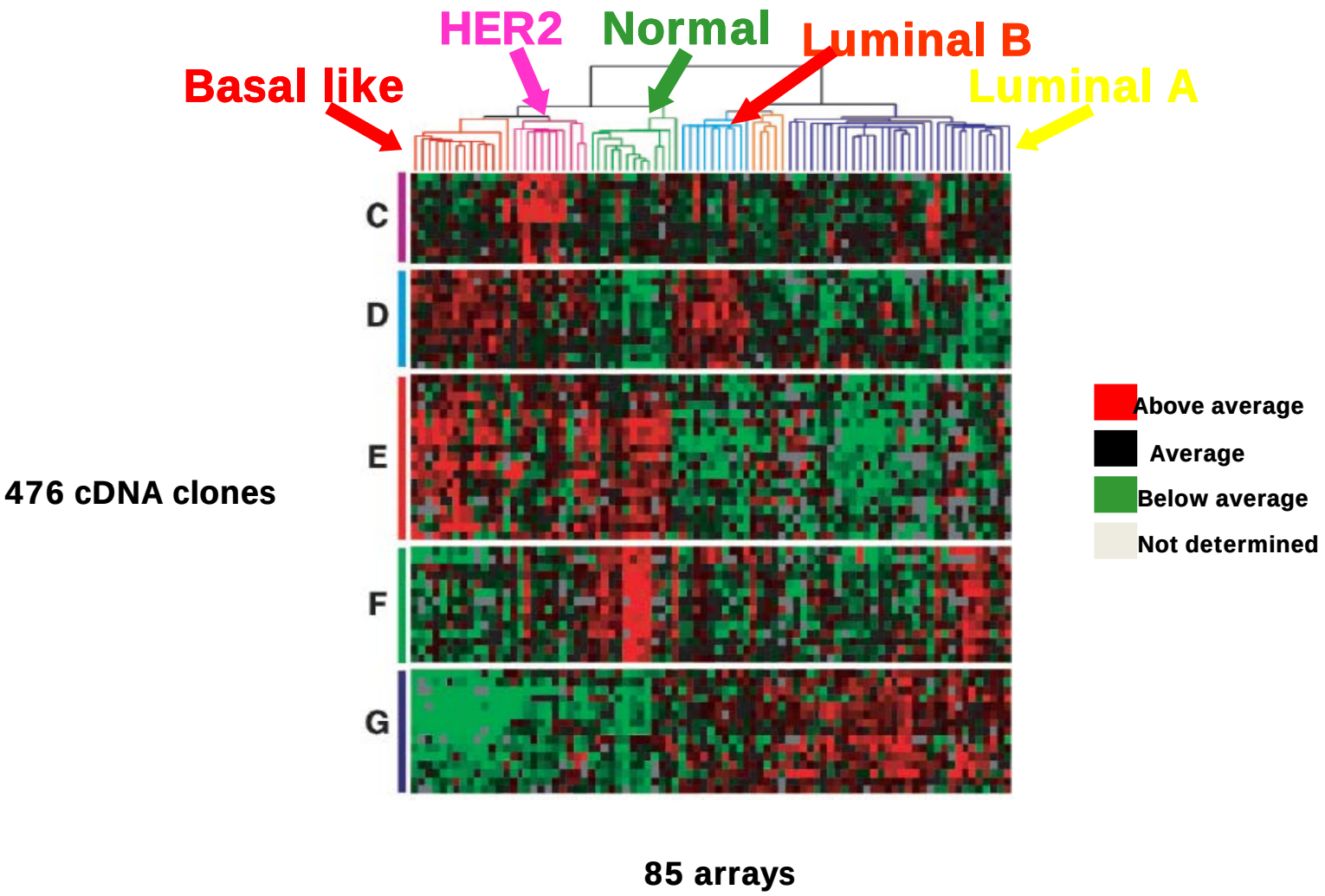
Farmacogenomica

Farmacocinetica
Farmacodinamica

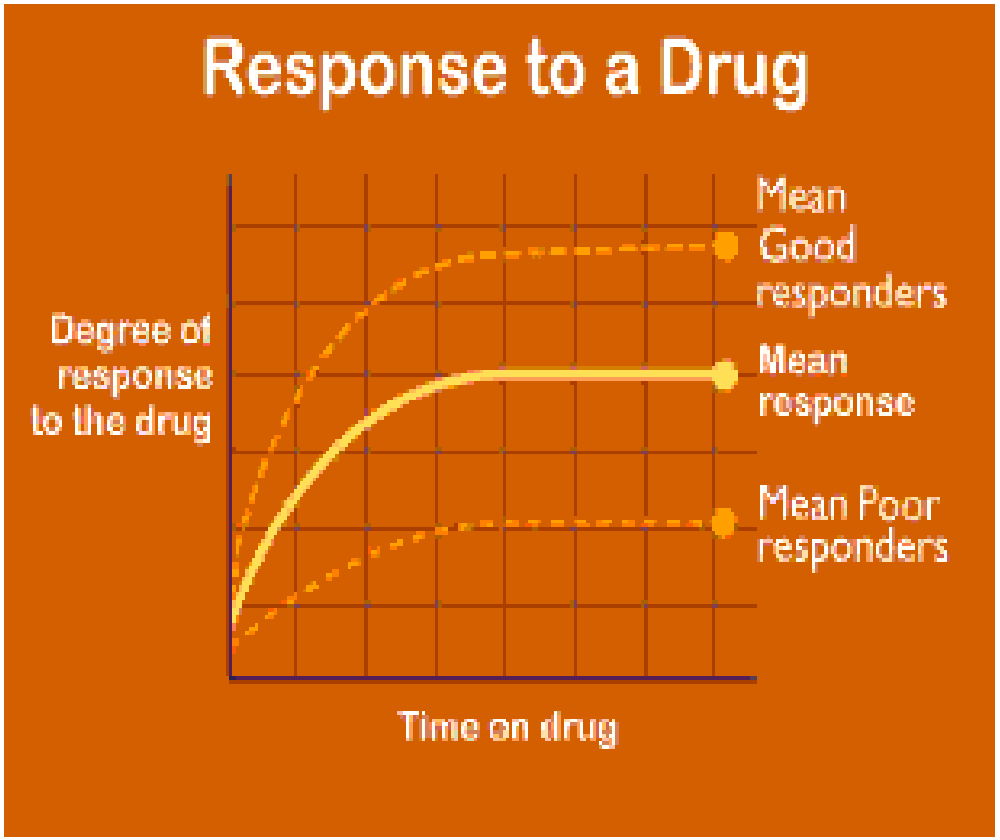
Farmacogenetica



CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE DEL CARCINOMA MAMMARIO



I FARMACI SONO PIÙ EFFICACI IN ALCUNI PAZIENTI RISPETTO AD ALTRI

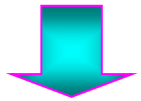


Fattori che influenzano la risposta:

- **Farmacocinetica**
- **Ambiente**
- **Farmacogenetica**
- **Fattori epigenetici**

FATTORI GENERALI CHE CONDIZIONANO L'*OUTCOME* DEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- **Caratteristiche biologiche (non solo morfologiche) della malattia**
- **Stadio di malattia**
- **Qualità dell'approccio diagnostico-terapeutico**
- **Percorso organizzativo sanitario**
- **Avanzamento delle conoscenze e della ricerca**



Negli U.S.A. solo il 55% dei malati riceve le cure raccomandate !

INTERAZIONI POSSIBILI

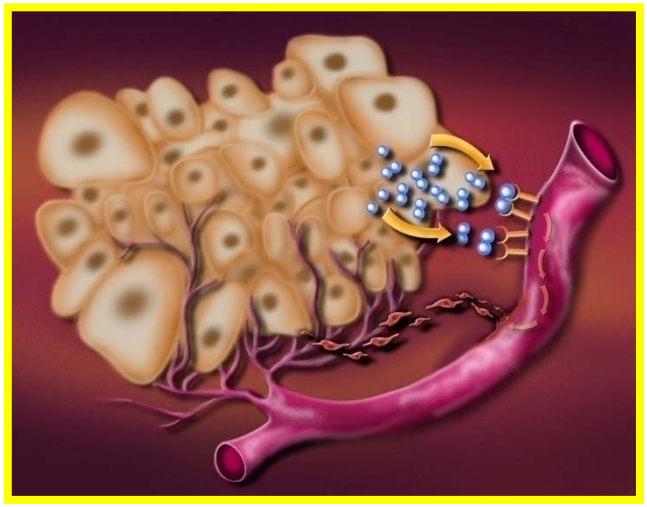
- PAZIENTE



- Patologie pregresse
- Co-morbidità
- Intolleranze farmacologiche
- Stato psicologico
- Compliance
- Metabolismo del farmaco

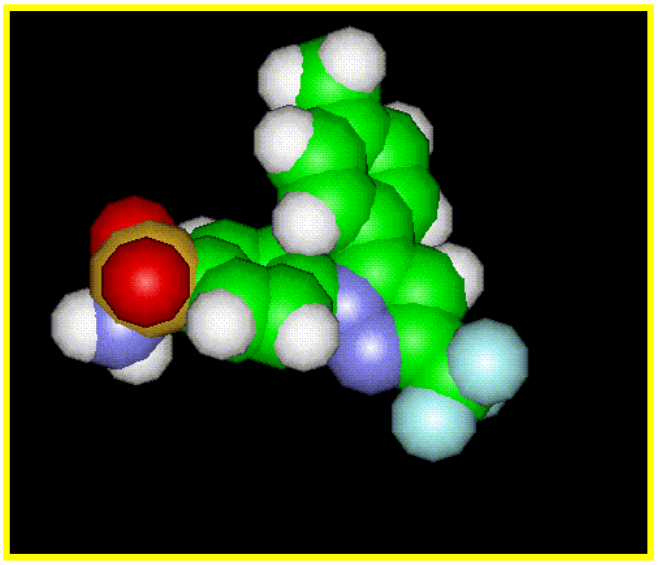
INTERAZIONI POSSIBILI

- TUMORE



- Caratteristiche molecolari
- Presenza del
- Markers predittivi
- Sedi di metastasi
- Stadio di malattia

INTERAZIONI POSSIBILI



- FARMACO

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

CHE COSA E' LA TERAPIA PERSONALIZZATA?

Trattamento di una **specifica malattia** con l'impiego del **farmaco appropriato** somministrato al **paziente idoneo** ed alla **dose ottimale**

L'obiettivo è ottimizzazzare l'indice terapeutico ottenendo la massima efficacia minila tossicità mizzando



TERAPIA FARMACOLOGICA DEI TUMORI:RAZIONALE DELLA PERSONALIZZAZIONE

- **La maggior parte dei pts oncologici accusa tossicità (in USA, 100.000 pts/anno muoiono per tossicità da farmaci) ⟹ la farmacogenetica può implementare l'identificazione dei soggetti a rischio**
- **Anche con i farmaci a bersaglio solo una percentuale di pts (10/30%) sono responsivi ⟹ quindi la maggior parte dei casi può accusare effetti collaterali da farmaci inefficaci con aggravio di costi per la comunità**
- **La caratterizzazione molecolare di ciascun tumore e l'identificazione di fattori predittivi costituiscono la chiave per il corretto uso personalizzato dei farmaci**

IL NUOVO PARADIGMA TERAPEUTICO IN ONCOLOGIA

- **Il goal della pratica clinica oncologica è la possibilità di raccomandare per ciascun pt il trattamento ottimale. Necessità di conoscere le caratteristiche biologiche del tumore per poter attuare la terapia personalizzata**
- **La terapia personalizzata è oggi possibile in alcuni tumori nei quali sono noti i meccanismi molecolari coinvolti nella progressione (*GIST, Tumori renali, Ca colon-retto, Ca mammella, NSCLC*)**
- **L'obiettivo è capire come l'impiego delle conoscenze di biologia molecolare possa implementare la scelta terapeutica**

PARADIGMI PER LO SVILUPPO DEI BIOMARCATORI PREDITTIVI IN ONCOLOGIA

- **Sviluppo di nuovi farmaci a bersaglio per i quali il beneficio clinico può essere predetto da specifiche caratteristiche molecolari del tumore , correlate ad un favorevole effetto farmacologico**
- **Identificazione di sottopopolazioni di pts, anche affetti da diversi istotipi tumorali, che presentano simili caratteristiche biologiche (bersagli) che possono beneficiare del medesimo farmaco targeted**

TECNOLOGIE PER LA CARETTERIZZAZIONE BIOLOGICA DEI TUMORI

Genoma pt	DNA tumorale	Metodiche di imaging	Test sierici
Mutazioni Germline	Profilo genico	TC	Proteine specifiche
Disomia/Trisomia	Analisi mutazionale	Espressione di biomarcatori di membrana	Pattern di proteomica
Genotipo	microRNA tumorale	Istopatologia	Profilo fosfoproteico
Inserzioni/Delezioni	Perdità di eterozigosità	Microdissezione tissutale	Profilo peptidico
Amplificazione genica	Inserzioni/Delezioni del DNA	IHC	Profilo proteico pt
Modifiche epigenetiche	Traslocazione del DNA	PET	Analisi metabolomica

TERAPIA PERSONALIZZATA

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

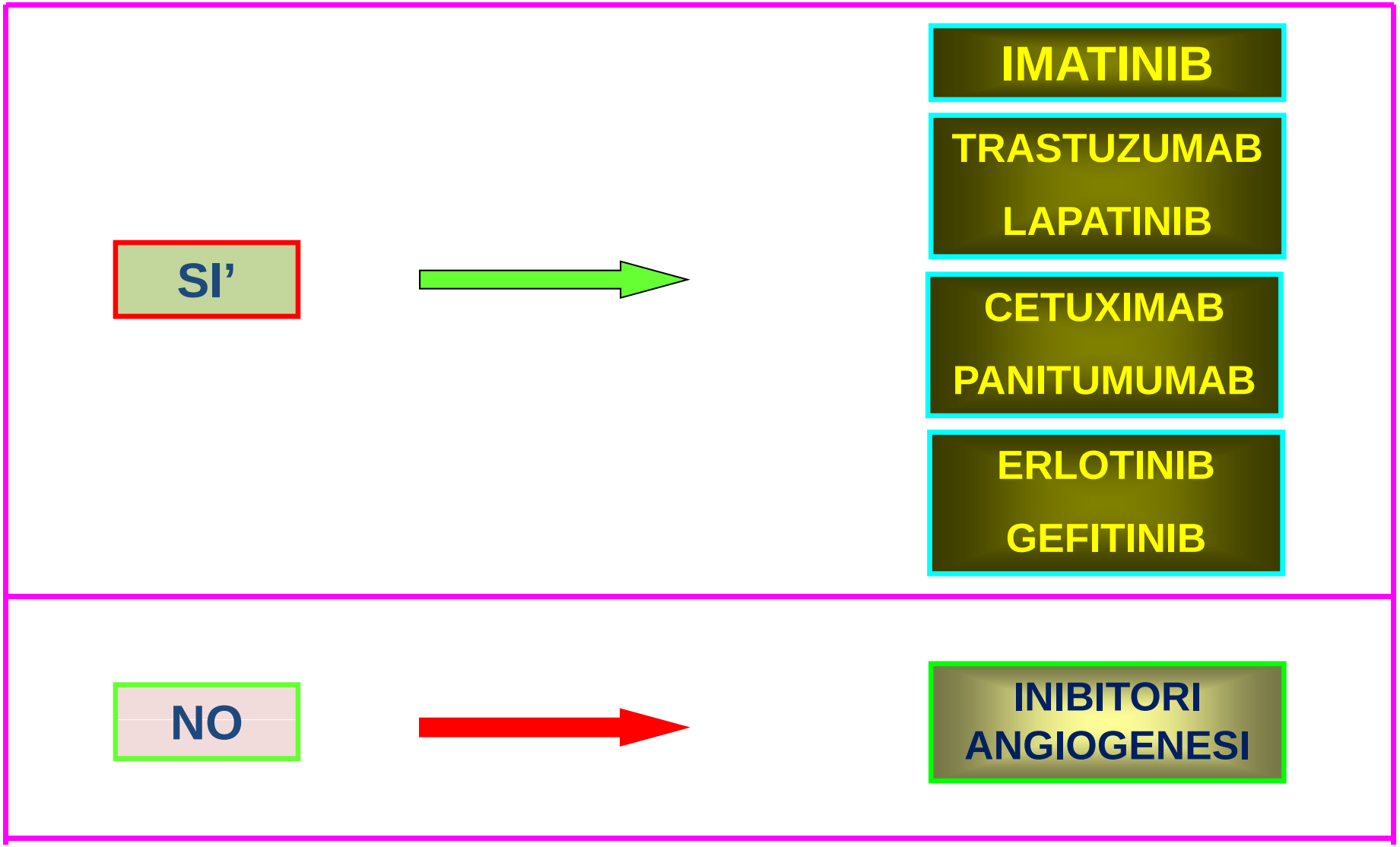
APPROPRIATEZZA FARMACOLOGICA

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

CATEGORIE DEI FARMACI TARGET

CATEGORIA	FARMACO	TARGET
INIBITORI EGFR	CETUXIMAB PANITUMUMAB ERLOTINIB GEFITINIB	EGFR
INIBITORI PARP	OLAPARIB INIPARIB VELIPARIB	PARP
INIBITORI m-TOR	TEMSIROLIMUS EVEROLIMUS	mTOR
INIBITORI c-KIT/Abl	IMATINIB	PDGF/m c-KIT
INIBITORI HER-2	TRASTUZUMAB LAPATINIB	HER-2

FATTORI PREDITTIVI DI EFFICACIA PER LA TARGET THERAPY

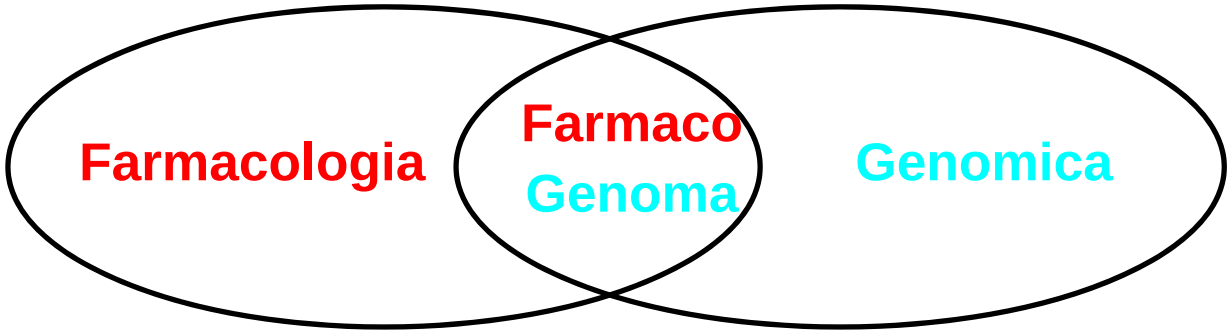


MARKERS TUMORALI TISSUTALI PREDITTIVI

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

FARMACOGENETICA

La Farmacogenetica analizza le possibili differenze individuali nella attività e nel profilo tossicologico dei farmaci

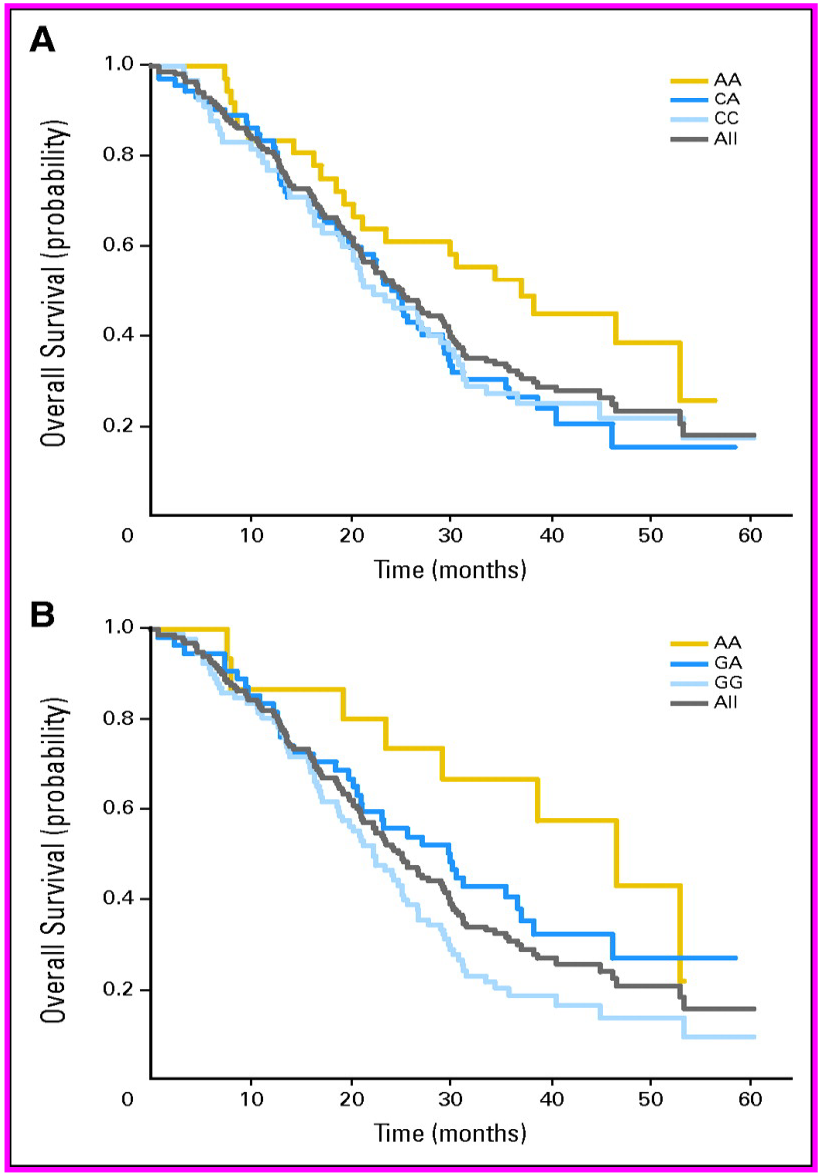


Association of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Genetic Polymorphisms With Outcome in a Trial of Paclitaxel Compared With Paclitaxel Plus Bevacizumab in Advanced Breast Cancer: ECOG 2100

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



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

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 KRAS e riporta il risultato sulla scheda paziente

Programma aKtive KRAS



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



Call Center

3. Merck Serono organizza e gestisce la logistica

Corriere



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

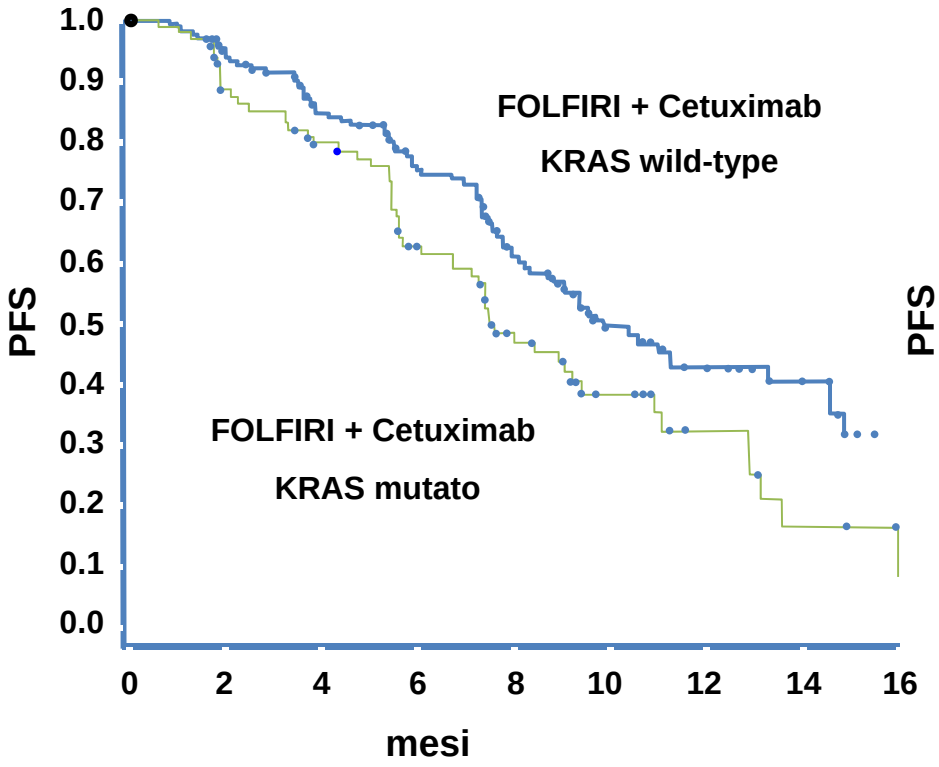


5. L'anatomopatologo valuta e rende il risultato disponibile all'Oncologo che potrà meglio scegliere la strategia terapeutica più appropiata

KRAS WILD-TYPE: VALORE PREDITTIVO PER CETUXIMAB

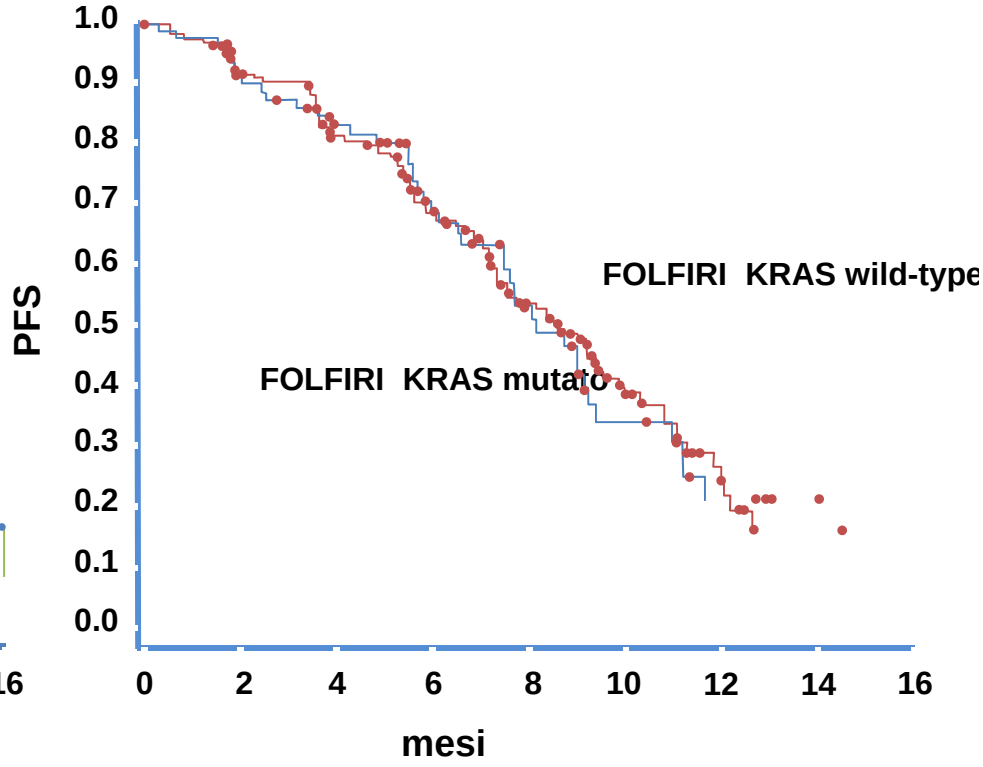
FOLFIRI + Cetuximab HR=0.63 (p=0.007)

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



Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2008;26 (Suppl. abstract 2)

ATTIVITÀ CLINICA DELLE TERAPIE TARGET

Tumore	Marker predittivo	Farmaco Target	Attività RO TP SG	Problematiche	Altri farmaci
GIST	c-KIT	IMATINIB	Sì Sì Sì	Resistenza secondaria	SUNITINIB AXITINIB
COLON	K-Ras	CETUXIMAB PANITUMUMAB	Sì Sì No Sì No No	Resistenza secondaria	NO
NSCLC	m-EGFR fALK-EML4	GEFITINIB ERLOTINIB CRIZOTINIB	Sì Sì Sì Sì No No Sì Sì --	Resistenza secondaria	NO
MAMMELLA	HER-2	TRASTUZUMAB Adiuvante Metastatica	 -- Sì Sì Sì Sì Sì	Resistenza secondaria	LAPATINIB TRASTUZUMAB-DM1 PERTUZUMAB NERATINIB

FDA APPROVALS OF ANTI-CANCER AGENTS, SEPTEMBER 2009-SEPTEMBER 2010

Newly Approved Agents

Generic Name	Trade Name	Indications	Date of Approval
Cabazitaxel	**Jevtana**	**Metastatic hormone –refractory prostate cancer**	**June 17, 2010**
Sipuleucel-T	**Provenge**	**Symptomatic metastatic resistant prostate cancer**	**April 29, 2010**
Romidepsin	**Istodax**	**Cutaneous T-cell lymphoma**	**November 5, 2009**
Ofatumumab	**Arzerra**	**Chronic lymphocytic leukemia (CLL) refractory to fludarabine and alemtuzumab**	**October 26, 2009**
Pazopanib	**Votrient**	**Advanced renal cell carcinoma**	**October 19, 2009**
Pralatrexate	**Folotyn**	**Refractory peripheral T-cell lymphoma**	**September 25,2009**

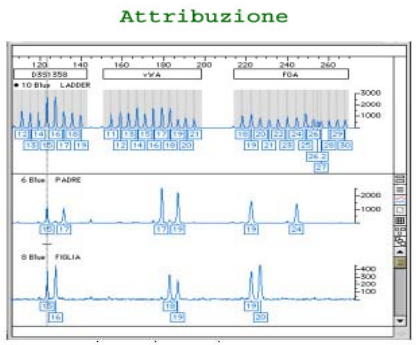
FDA EXPANDED INDICATIONS OF ANTI-CANCER AGENTS, SEPTEMBER 2009-SEPTEMBER 2010

Generic Name	Trade Name	Indications	Date of Approval
Nilotinib	**Tasigna**	**Newly diagnosed Philadelphia chromosome positive myeloid leukemia**	**June 17, 2010**
Erlotinib	**Tarceva**	**Maintenance for advanced non small cell lung cancer**	**April 16, 2010**
Lapatinib	**Tykerb**	**With letrozole for postmenopausal hormone receptor positive metastatic breast cancer**	**January 29, 2010**
Rasburicase	**Elitek**	**For plasma uric acid levels in patients with leukemia, lymphoma and solid tumors**	**October 16, 2009**
Ibritumomab Tiuxetan	**Zevalin**	**For chemotherapy relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma**	**September 3, 2009**

PROBLEMATICHE CORRELATE ALL'IMPIEGO DELLE TERAPIE PERSONALIZZATE IN ONCOLOGIA

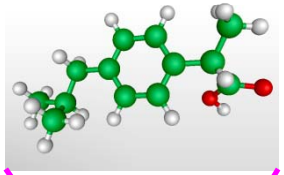
- **Efficacia clinica spesso parziale, in particolare per i farmaci citostatici (*inibitori dell'angiogenesi*)**
- **Validazione dei biomarcatori predittivi spesso ottenuta solamente in studi retrospettivi (*K-Ras nel colon-retto*)**
- **Le terapie dirette verso un singolo target possono essere inefficaci a causa di:*resistenza acquisita, feedback loops*, *molecular cross-talks* ⟹ utilizzo di farmaci multi-target**
- **Necessità di attuare disegni specifici per gli studi clinici di fase I/II**
- **Implicazioni regolatorie relative alla registrazione dei farmaci (attualmente le registrazioni sono per patologia):**
  - ❑ **Prescrizioni off-labels**
  - ❑ **Costi elevati**

MODELLO OPERATIVO DELLA TERAPIA PERSONALIZZATA CON L'UTILIZZO DI UN BIOMARCATORE PREDITTIVO



Molecular data

3D model





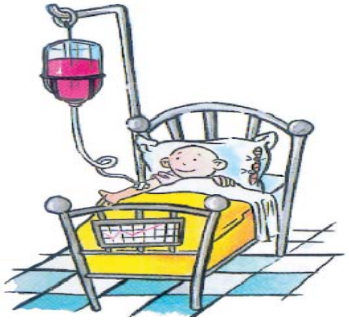
Licensed drugs



Identification of the most suitable compound (Δ ΔG bind)

Personalized medicine





SOSTENIBILITA' ECONOMICA DEI FARMACI ANTITUMORALI DI ELEVATO COSTO: ELEMENTI DI CONSIDERAZIONE

- **Appropriatezza prescrittiva secondo registrazione AIFA**
- **Identificazione dei pazienti con elevata probabilità di risposta:**
  - ✓ **Caratteristiche cliniche (PS, comorbidità età…)**
  - ✓ **Precedenti trattamenti (cross-resistenze)**
  - ✓ **Biomarcatori predittivi**
- **Accurata valutazione delle possibili controindicazioni**
- **Appropriatezza delle richieste di esami diagnostici radiologici e di laboratorio**

OPPORTUNITA' DI MIGLIORAMENTO DELL'OUTCOME

- **Implementare la prevenzione primaria e secondaria**
- **Attuare campagne di informazione sui rischi ambientali**
- **Applicare in modo appropriato le innovazioni tecnologiche**
- **Razionalizzare l'approccio diagnostico**
- **Attuare una ricerca traslazionale continuativa**
- **Applicare linee guida sostenibili in termini di costo/efficacia**
- **Coinvolgere attivamente nella politica sanitaria medici e pazienti: U.S.A "PCORI": *Patient Centered Outcomes Research Institute***
- **Implementare la qualità dei percorsi: U.S.A. "QOPI": *Quality Oncology Practice Initiative***
- **Ridurre la complessità amministrativa e burocratica**