RICERCA E SVILUPPO : NUOVE SPERANZE PER I PAZIENTI

TERAPIA PERSONALIZZATA IN ONCOLOGIA



Giampietro Gasparini

S.C. Oncologia medica

Azienda Complesso Ospedaliero

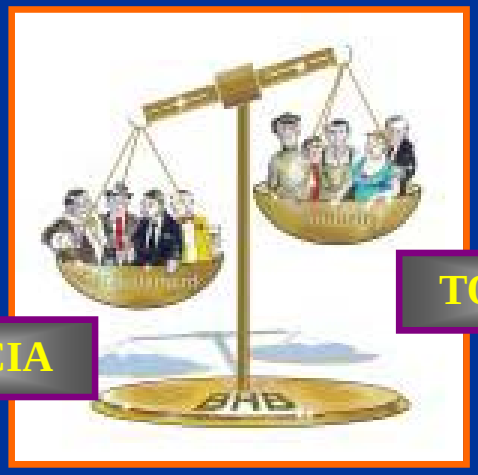
San Filippo Neri – Roma

Roma, 25.10.2010

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

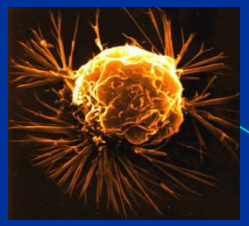
L'obiettivo è ottimizzazzare l'indice terapeutico ottenendo la massima efficacia minimizzando la tossicità



EFFICACIA

TOSSICITA'

TUMORE

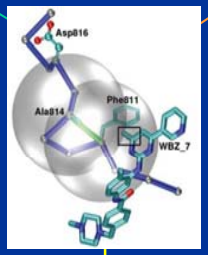


PAZIENTE



Pochi istotipi
ma
molti sottotipi
molecolari

Farmacogenomica

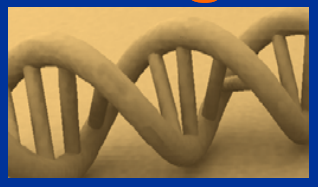


≠ FARMACO

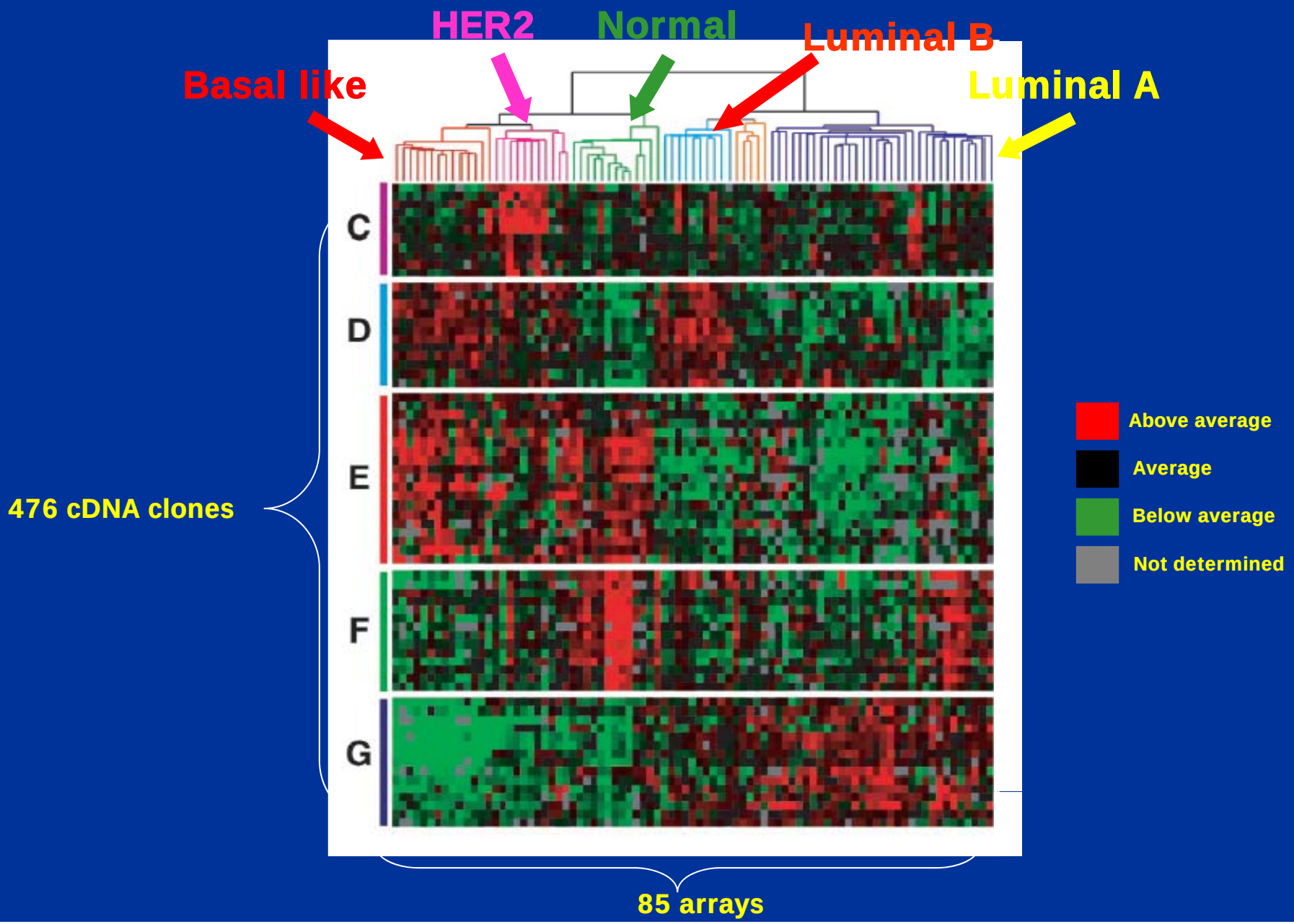
- **Età e PS**
- **Co-morbidità**
- **Compliance**
- **Etnia**
- **Genetica**

Farmacocinetica
Farmacodinamica

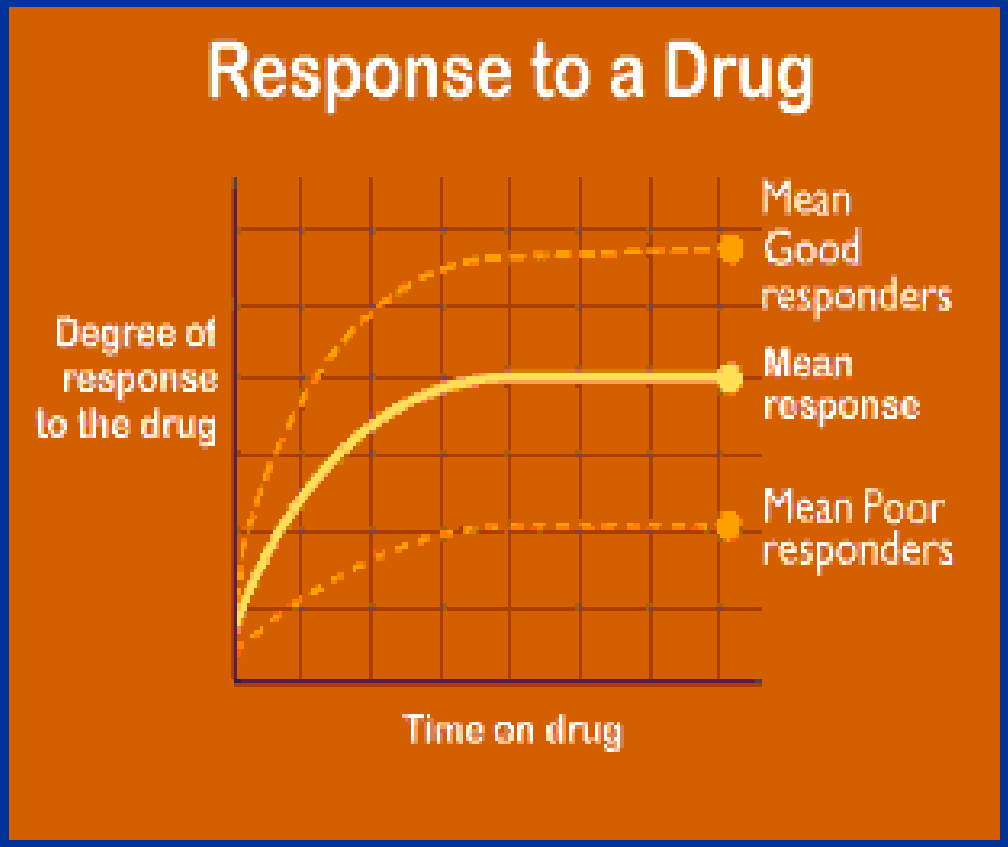
Farmacogenetica



MOLECULAR PORTRAIT OF BREAST CANCER



I FARMACI SONO PIÙ EFFICACI IN ALCUNI PAZIENTI RISPETTO AD ALTRI

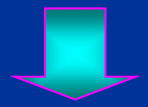


Fattori che influenzano la risposta:

- **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 !

TERAPIA PERSONALIZZATA

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

INTERAZIONI POSSIBILI

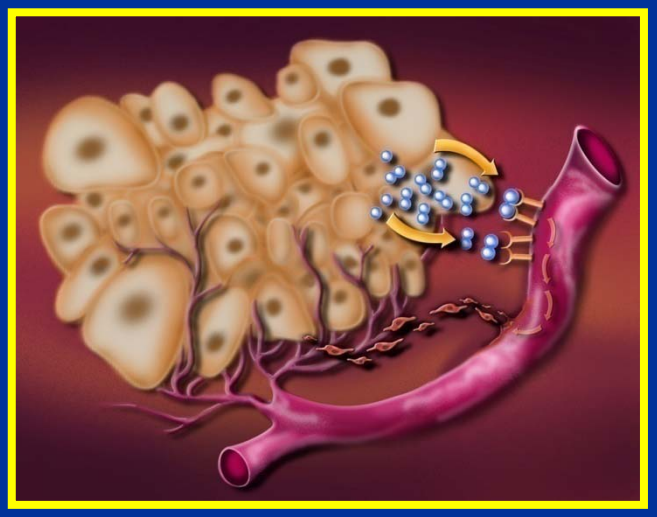
- PAZIENTE



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

INTERAZIONI POSSIBILI

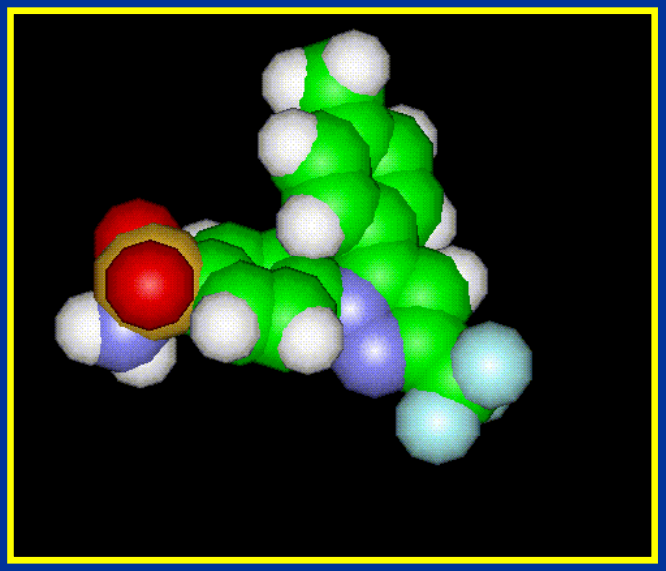
- TUMORE



- Caratteristiche molecolari
- Presenza 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

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

FATTORE PREDITTIVO DI EFFICACIA PER LA TARGET THERAPY

SI’ →

- **IMATINIB**
- **TRASTUZUMAB**
- **LAPATINIB**
- **CETUXIMAB**
- **PANITUMUMAB**
- **ERLOTINIB**
- **GEFITINIB**

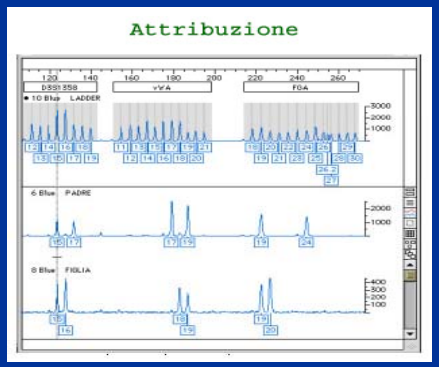
NO →

- **INIBITORI ANGIOGENESI**

MARKERS TUMORALI TISSUTALI PREDITTIVI

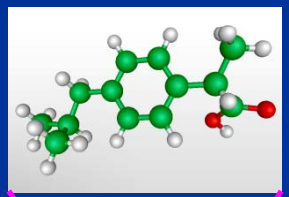
- **HER-2** : *ca mammario ; trastuzumab,lapatinib*
- **c-Kit**: *GIST ; glivec,sunitinib*
- **K-ras / B –raf**: *ca colon ; cetuximab,panitumumab*
- **EGFR** mutazioni: *NSCLC ; erlotinib, gefitinib*

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)

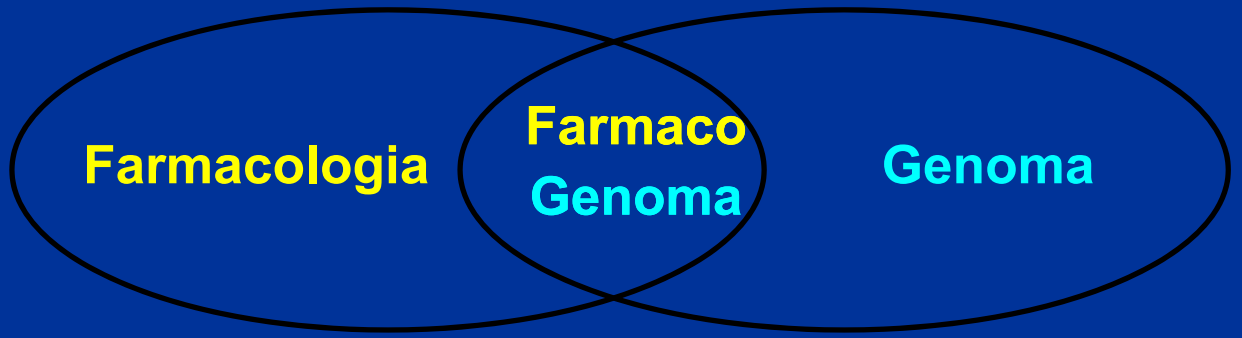
Personalized medicine





FARMACOGENETICA

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

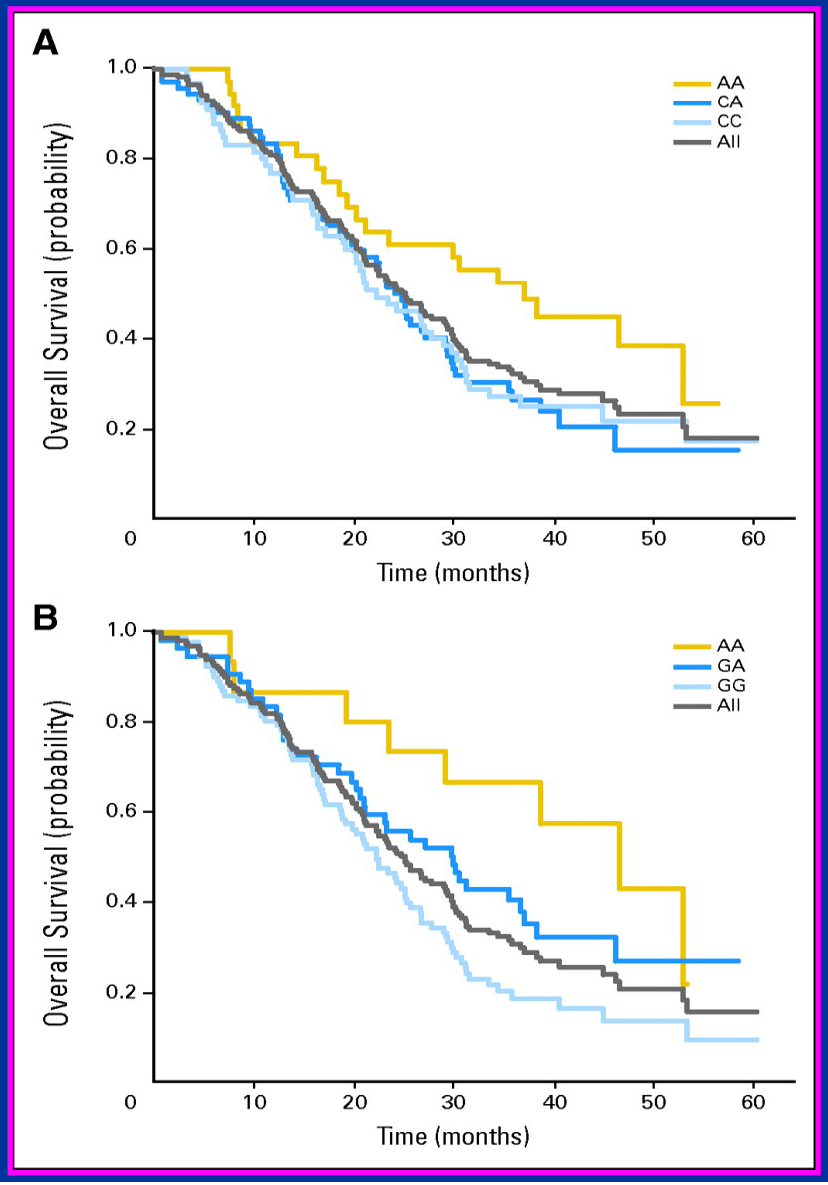


Association of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Genetic Polymorphisms With Outcome in a Trial of Paclitaxel Compared With Paclitaxel Plus Bevacizumab in Advanced Breast Cancer: ECOG 2100

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



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

IL TEST KRAS NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL COLON-RETTO

TEST MOLECOLARE SU DNA ESTRATTO DA CAMPIONI TISSUTALI TUMORALI



Selezione tissutale



Test K-ras

Circa 17.000 test/anno in Italia

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

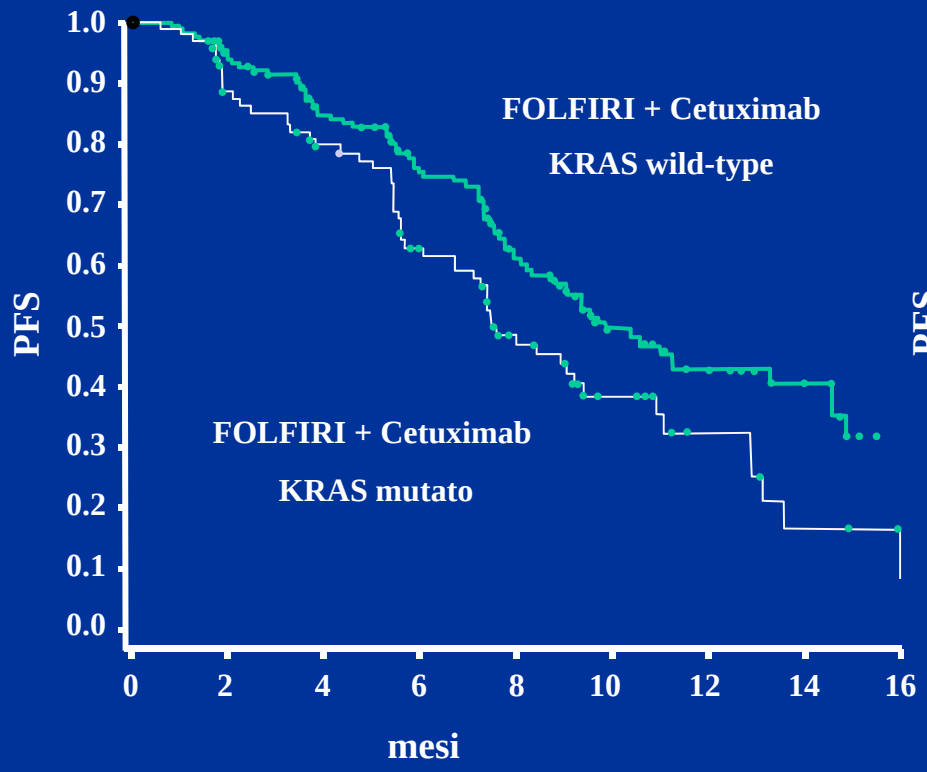
RUOLO DEI LABORATORI DI RIFERIMENTO

- 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

K-RAS WILD-TYPE: VALORE PREDITTIVO PER CETUXIMAB

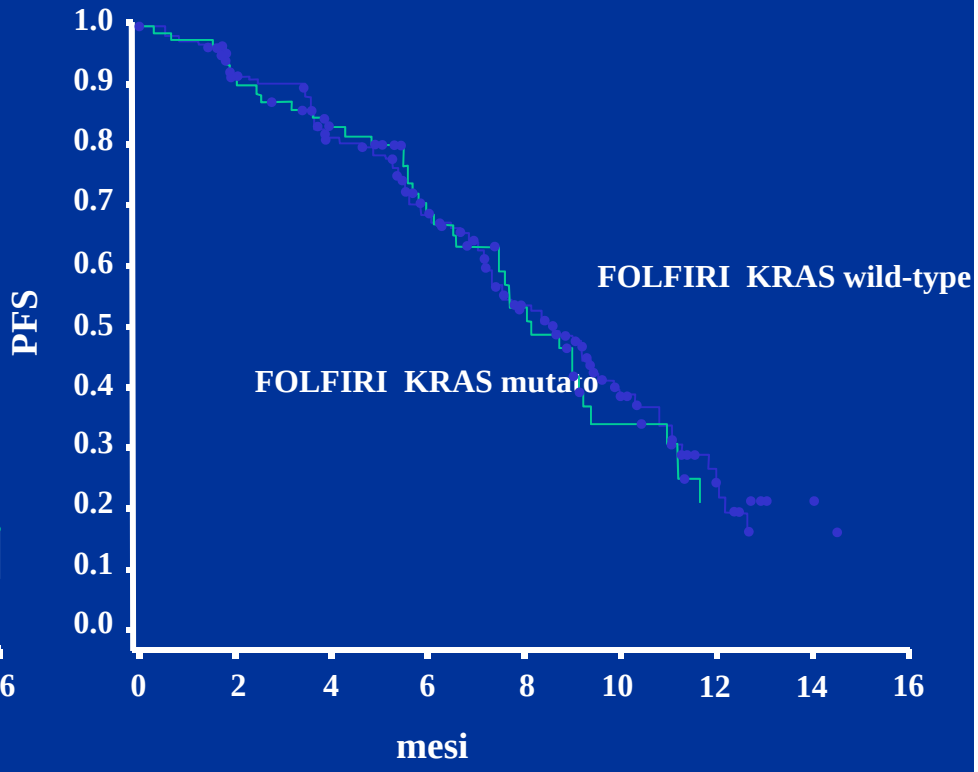
FOLFIRI + Cetuximab HR=0.63 (p=0.007)

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



FOLFIRI HR=0.97 (p=0.87)

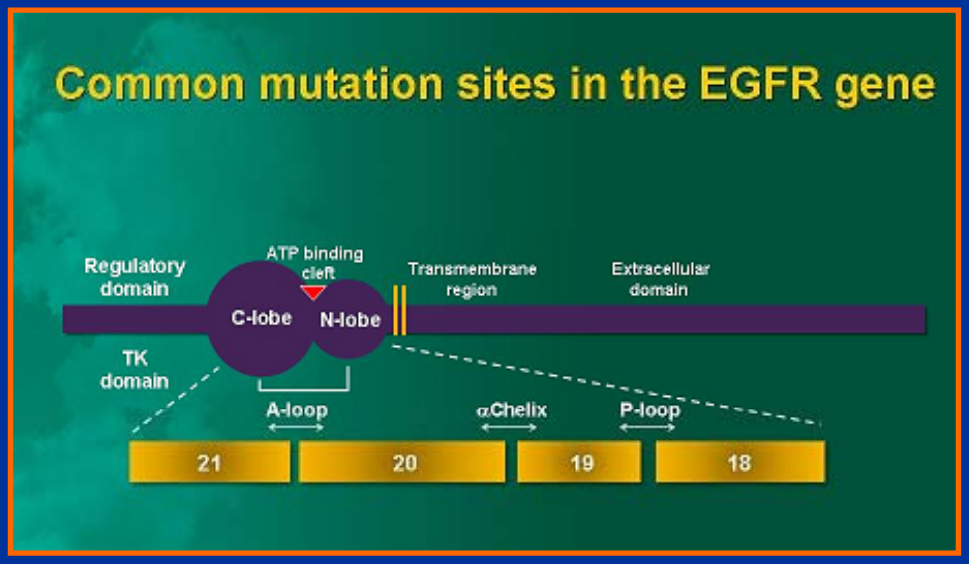
mPFS: Wild-type (n=176) 8.7 mesi
vs mutato (n=87) 8.1 mesi



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

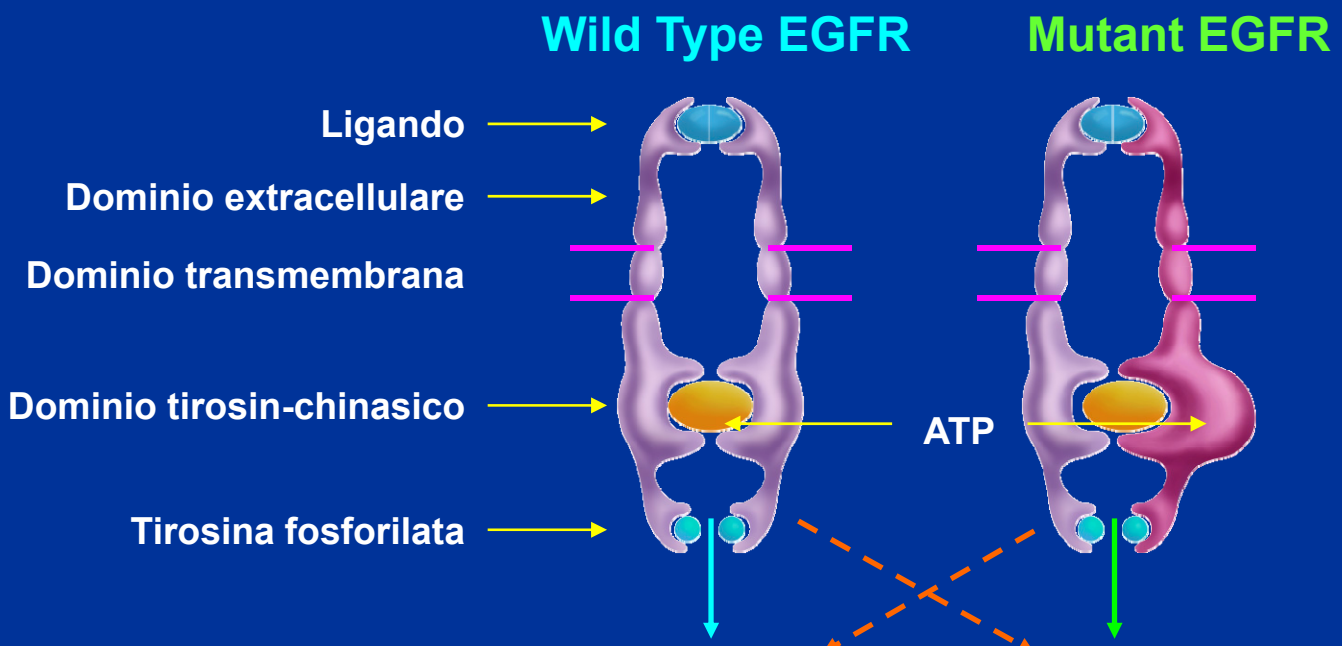
IL SIGNIFICATO DELLE MUTAZIONI ATTIVANTI L'EGFR

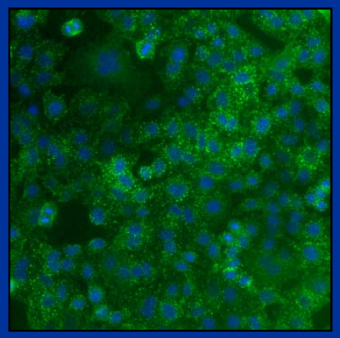
- **Le mutazioni somatiche del dominio chinasico aumentano l'attività dell'EGFR**
  - **In pts non selezionati con NSCLC, le mutazioni attivanti l'EGFR sono presenti in circa il 10-15% dei casi in Nord America ed Europa, ma nel 30%-40% nei paesi asiatici**
  - **Le mutazioni sono associate agli istotipi adenocarcinoma e bronchioloalveolare**
  - **Le mutazioni sono state osservate più frequentemente nelle donne e nei non fumatori**

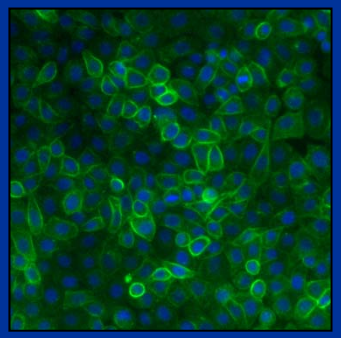


Sharma et al 2007, Ciardiello & Tortora 2008, Lynch et al 2004, Pao et al 2004

LA MUTAZIONE DELL'EGFR AUMENTA L'ATTIVITÀ CHINASICA DEL RECETTORE





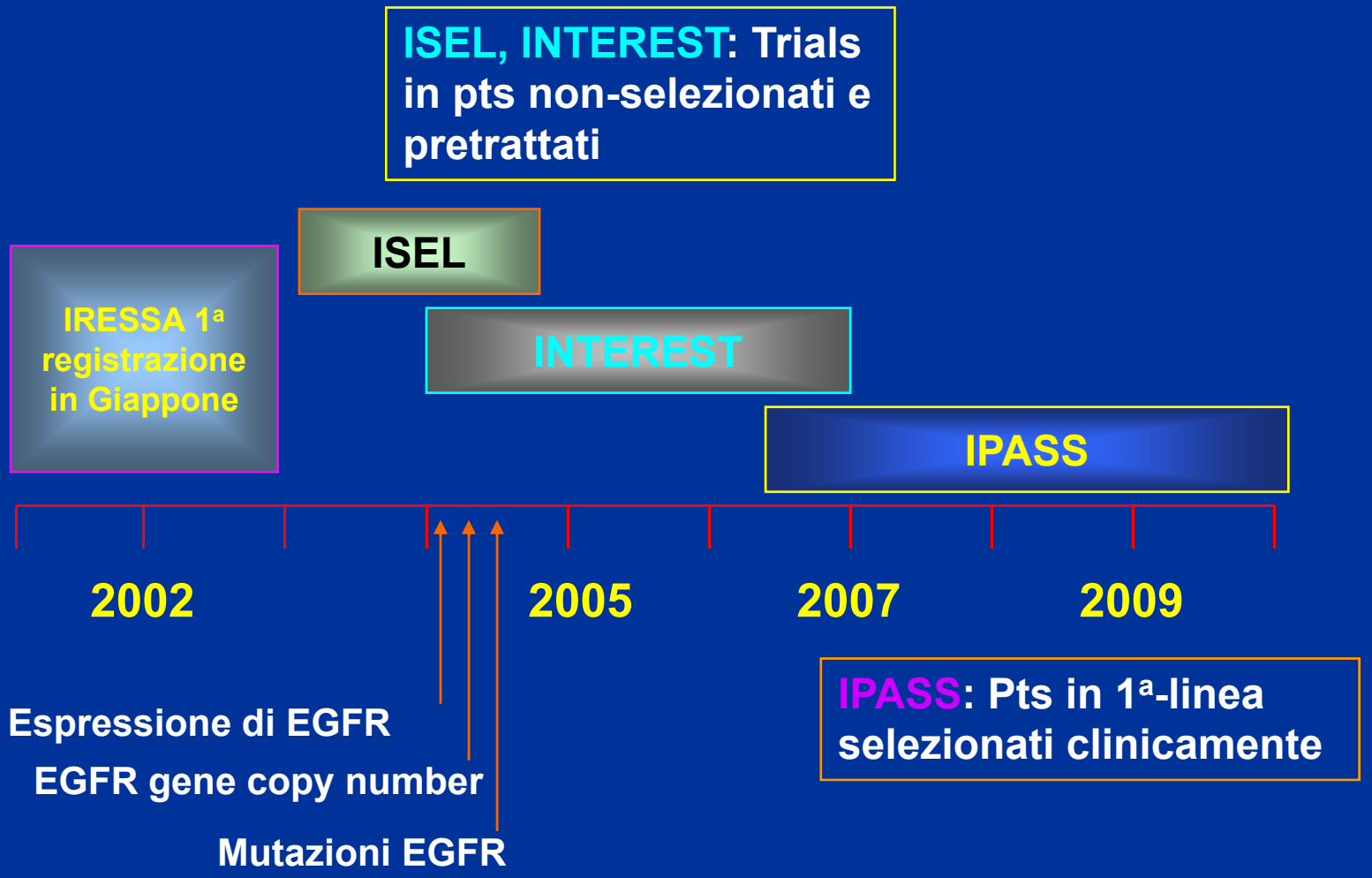


Internalizzazione e degradazione dell'EGFR

Espressione dell'EGFR

Arteaga 2006, Gadzar et al 2004, Hendricks et al 2006, Sordella et al 2004

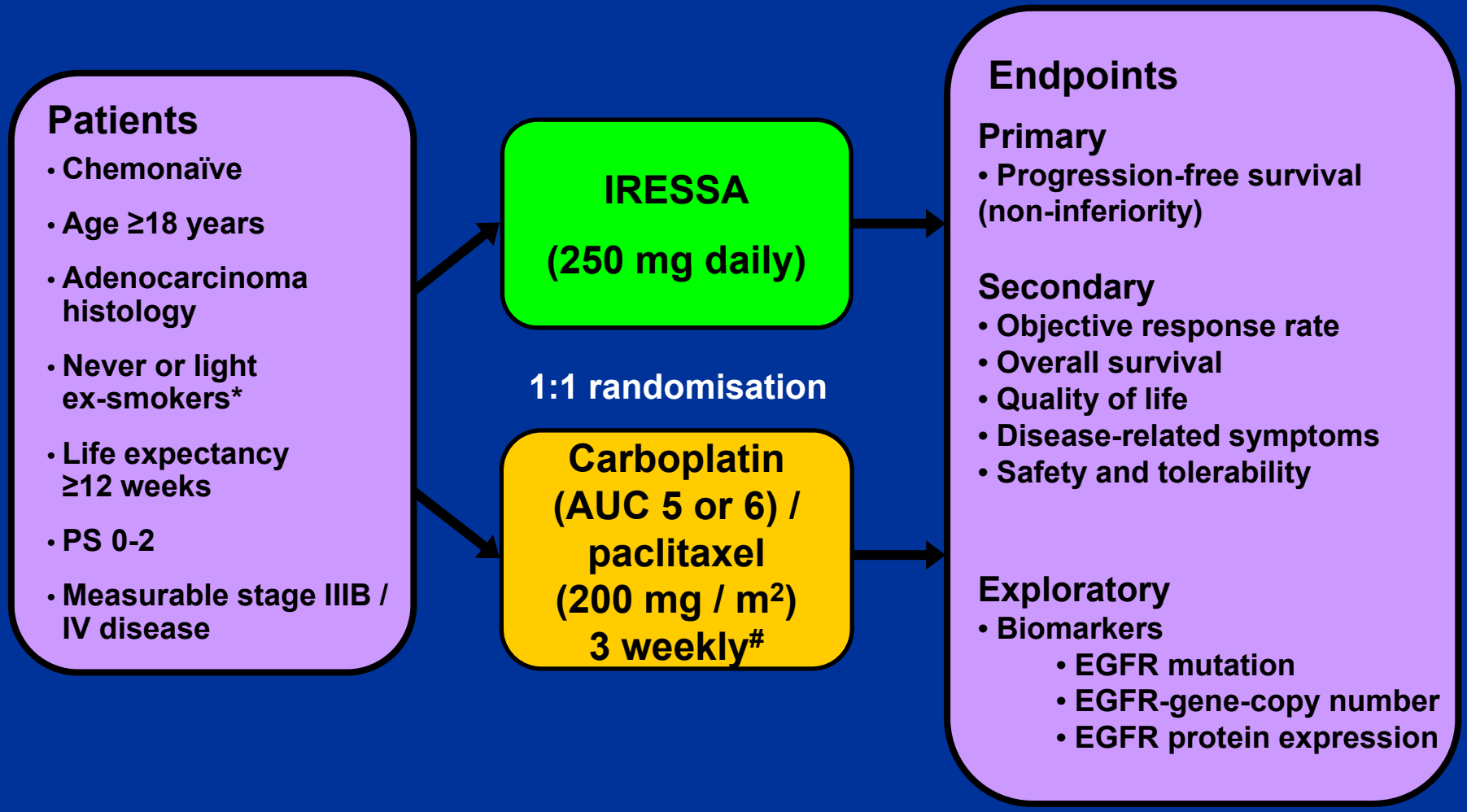
TIMELINE: SCOPERTA DEI BIOMARCATORI EGFR DURANTE IL PROGRAMMA DI SVILUPPO DI GEFITINIB



Thatcher et al 2005, Kim et al 2008, Mok et al 2009, Fukuoka 2009

GEFITINIB IN 1^{A}-LINEA DI TRATTAMENTO NEL NSCLC AVANZATO

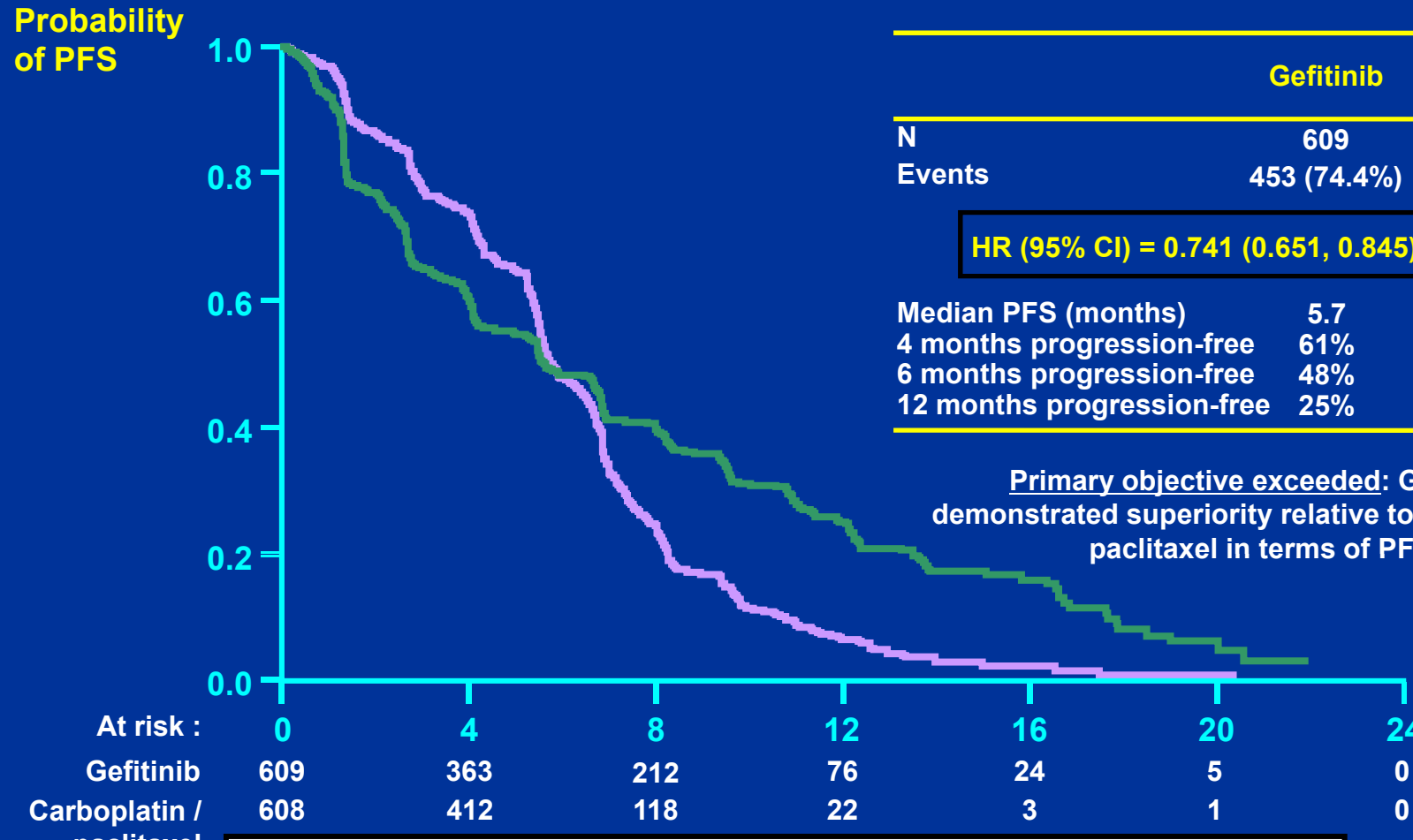
IPASS TRIAL DESIGN



* Never smokers, <100 cigarettes in lifetime; light ex-smokers, stopped ≥15 years ago and smoked ≤10 pack years; # limited to a maximum of 6 cycles
Carboplatin / paclitaxel was offered to IRESSA patients at progression
PS, performance status; EGFR, epidermal growth factor receptor

Mok et al 2009, Fukuoka 2009

IPASS: PFS SUPERIOR AND ORR WITH GEFITINIB *VS* DOUBLET CHEMOTHERAPY; PFS EFFECT NOT CONSTANT OVER TIME



	Gefitinib	Carboplatin / paclitaxel
N	609	608
Events	453 (74.4%)	497 (81.7%)

HR (95% CI) = 0.741 (0.651, 0.845) p<0.0001

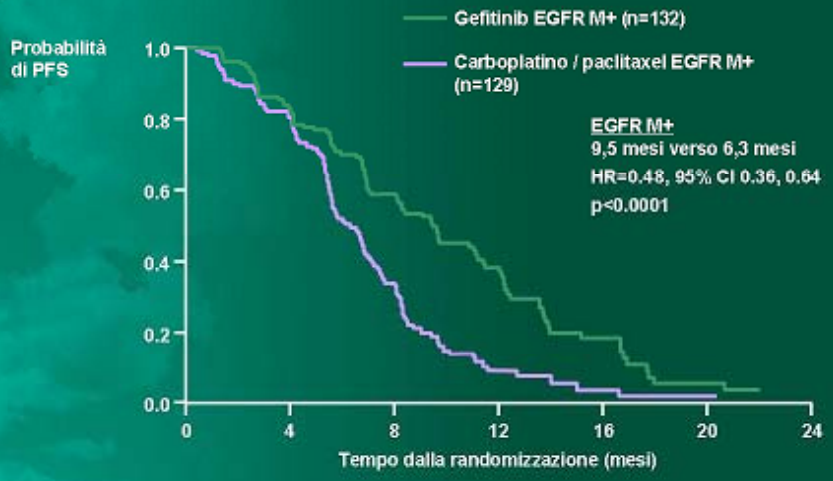
Median PFS (months)	5.7	5.8
4 months progression-free	61%	74%
6 months progression-free	48%	48%
12 months progression-free	25%	7%

Primary objective exceeded: Gefitinib demonstrated superiority relative to carboplatin / paclitaxel in terms of PFS

Objective response rate 43% vs 32% p=0.0001

Primary Cox analysis and logistic regression with covariates; ITT population
HR <1 implies a lower risk of progression on gefitinib

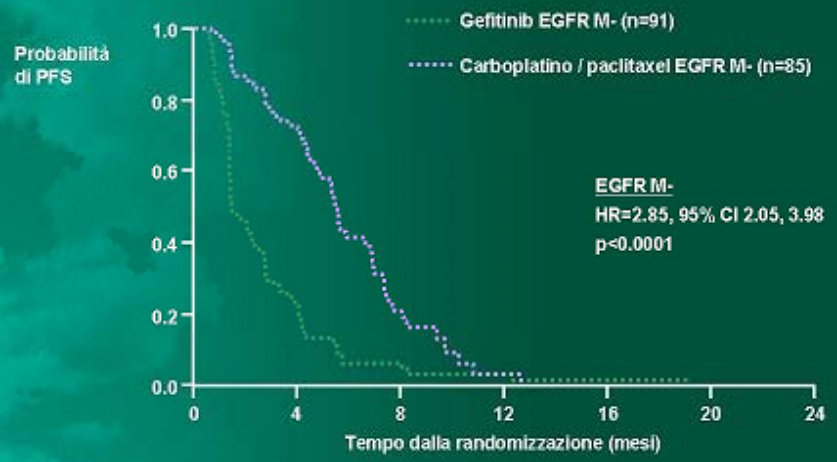
IPASS: sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiore per gefitinib nei pazienti con tumore EGFR M+



Mok T NEJM 2009

M+, positivo per la mutazione del gene dell'EGFR

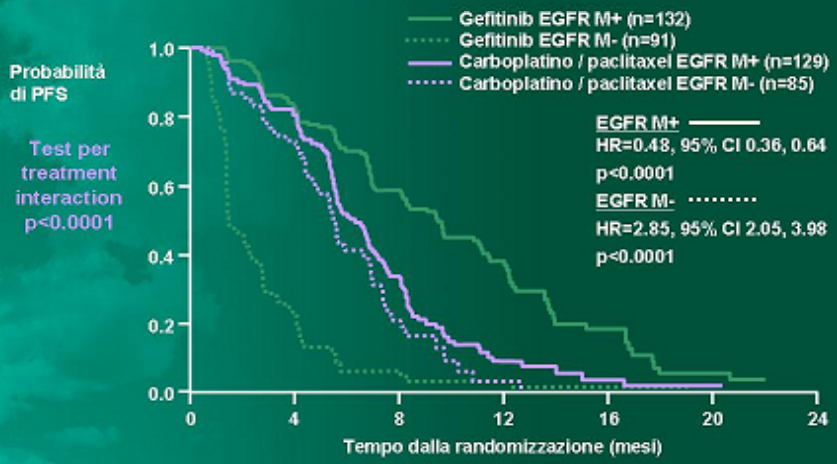
IPASS: sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiore per la chemioterapia nei pazienti con tumore EGFR M-



T NEJM 2009

M+, negativo per la mutazione del gene dell'EGFR

IPASS: la mutazione dell'EGFR è predittiva di una PFS diversa tra gefitinib e la chemioterapia

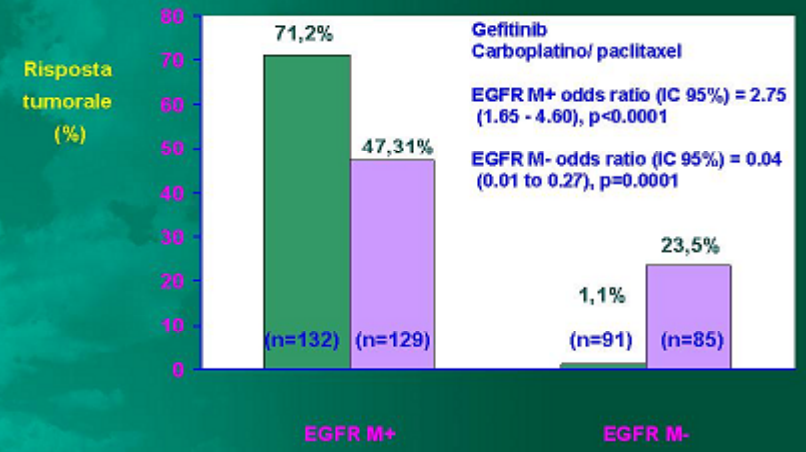


M+, positivo per la mutazione EGFR; M-, negativo per la mutazione EGFR

Mok T 2008

IPASS: diversa Risposta Tumorale nei pazienti EGFR M+ ed EGFR M-

Odds ratio >1 implica una maggior probabilità di risposta con gefitinib



Mok T NEJM 2009

ATTIVITÀ CLINICA DELLA TERAPIA TARGET

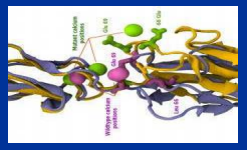
Tumore	Marker predittivo	Farmaco Target	Attività RO TP SG	Problematiche	Altri farmaci
GIST	c-KIT	IMATINIB	Sì Sì Sì	Resistenza secondaria	SUNITINIB AXITINIB
COLON	K-Ras	CETUXIMAB PANITUMUMAB	Sì Sì No Sì No No	Resistenza secondaria	NO
NSCLC	m-EGFR fALK-EML4	GEFITINIB ERLOTINIB CRIZOTINIB	Sì Si No Sì No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

MOLECULAR MODELLING BASED PREDICTION TO OVERCOME DRUG RESISTANCE

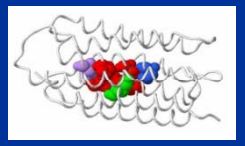
Predicted Resistance mutations

From compound library

TK mut 1



TK mut 2



TK mut 3



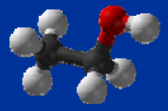




Drug 1



Drug 2



Drug 3

Selected drug (Δ ΔG bind)

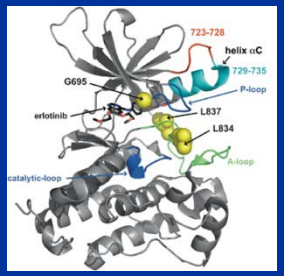
Validation on



Cell lines



Mouse



Drug sensitive TK domain

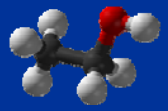
Proposal treatment:"preventive drug coktail"



Drug 1



Drug 2



Drug 3

OPPORTUNITA' DI MIGLIORAMENTO DELL'"OUTCOME"

- Implementare la prevenzione primaria e secondaria
- Attuare campagne di informazione sui rischi ambientali e correlati alla dieta ed obesità
- 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