

# MODELLI PRECLINICI IN FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA (6CFU)

Prof. Monia Perugini 0861266988

[mperugini@unite.it](mailto:mperugini@unite.it)

# Testi di riferimento

- Goodman and Gilman - Le basi farmacologiche della terapia ( risorse multimediali incluse ). Editore:Zanichelli. Edizione:XIII 2019
- Golan and Tashjian – Principi di farmacologia. Le basi fisiopatologiche della terapia. Editore: CIA. 2006
- Clementi and Fumagalli – Farmacologia generale e molecolare. Nuova ed. Editore : EDRA 2018.
- Neal and Tedesco Farmacologia medica in uno sguardo. Cortina Raffaello, 2015
- <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
- Appunti lezioni ed esercitazioni

**MODALITA' ESAME: orale**



SEDE PER LO SVOLGIMENTO DELLA PARTE PRATICA  
E DEL LAVORO DI TESI PRESSO LABORATORIO  
FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA. PIANO D'ACCIO

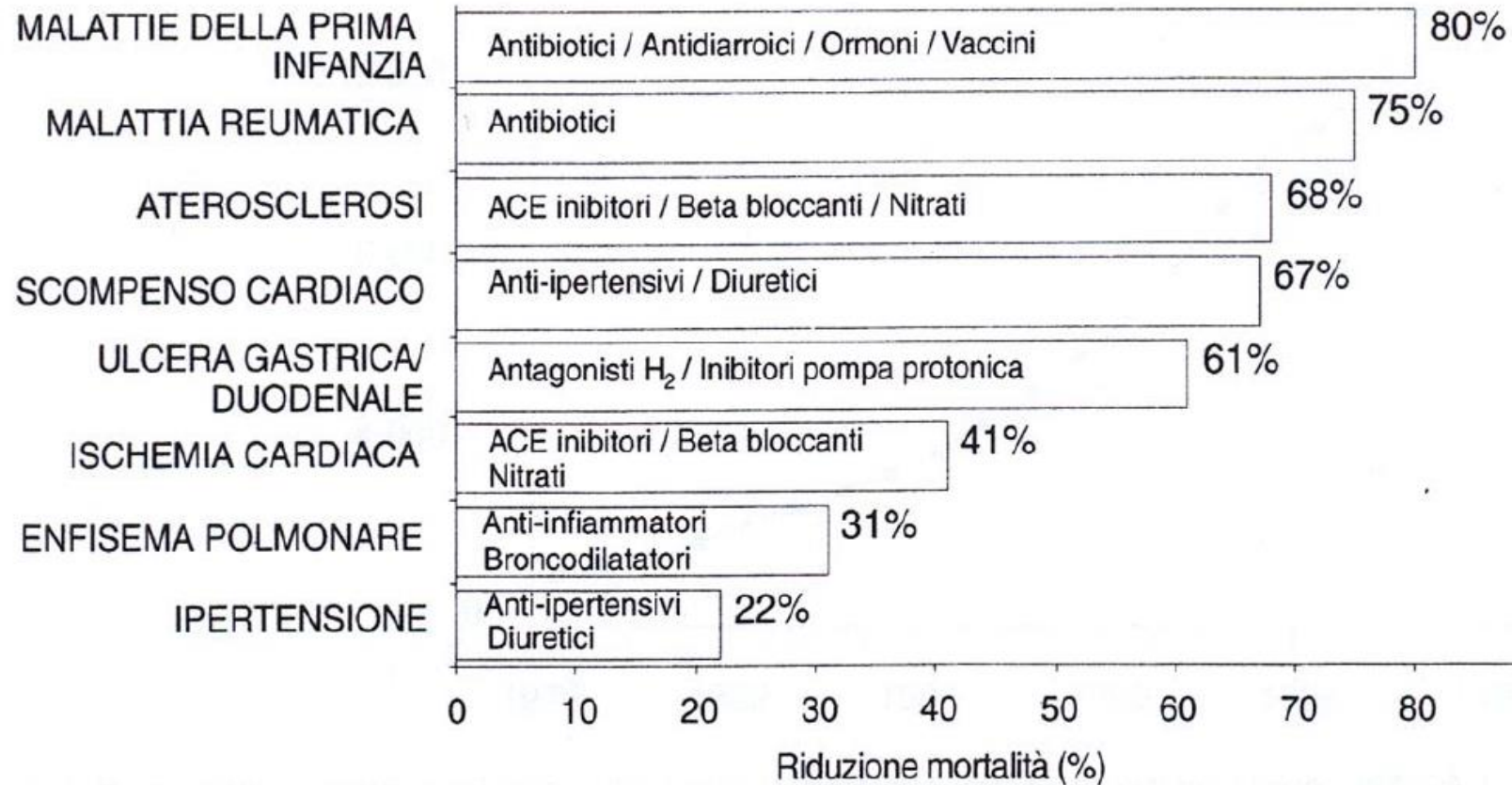


# Il farmaco

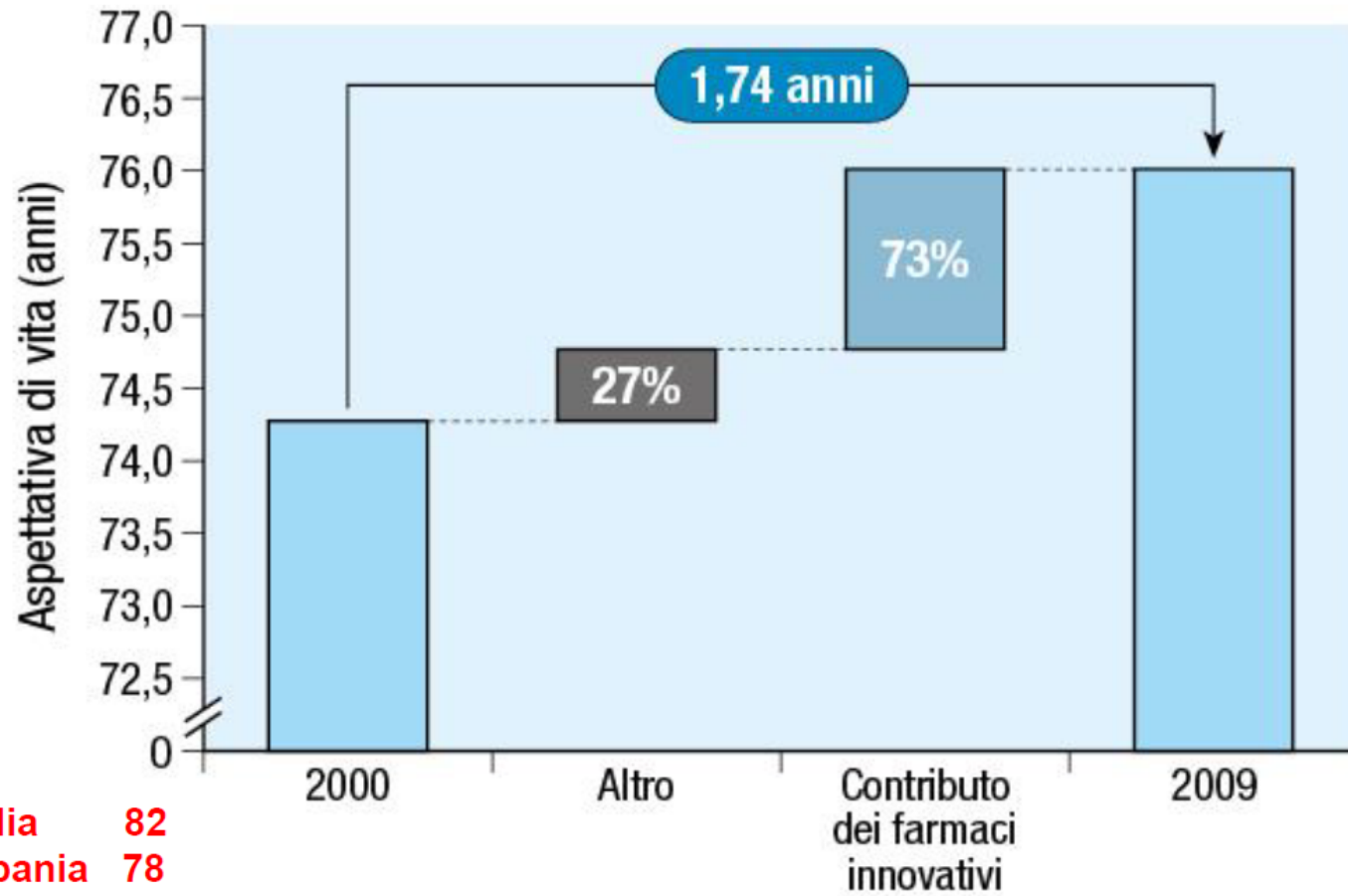
- DEFINIZIONE OMS : Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.
- DEFINIZIONE CEE : Qualunque sostanza usata allo scopo curativo-terapeutico-diagnostico, e anche il prodotto che viene somministrato per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (ad esempio prima di un intervento chirurgico viene attuata una profilassi antibiotica per proteggere il nostro organismo da eventuali contaminazioni batteriche).



## Farmaci e riduzione mortalità



**Fig. 1.** Riduzione della mortalità per una serie di patologie nel periodo 1965-1995. La disponibilità di farmaci ha contribuito in maniera determinante ad ottenere i risultati descritti (analisi del "Boston Consulting Group", 1993 e del "US National Center for Health Statistics", 1996).



Contributo dei farmaci innovativi nell'incremento dell'aspettativa di vita (2000-2009).

(Fonte: *The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2013*. EFPIA: <http://www.efpia.eu/>)



- a. Farmaci destinati a patologie prive di adeguato trattamento
- b. Farmaci destinati a sottogruppi di pazienti non rispondenti /resistenti alle terapie di prima linea
- c. Farmaci destinati a malattie per le quali esistono trattamenti riconosciuti

c.1 farmaci più efficaci o sicuri con migliore profilo farmacocinetico  
c.2 farmaci con nuovo meccanismo d'azione ma con un ruolo di terapia sovrapponibile a quelli esistenti

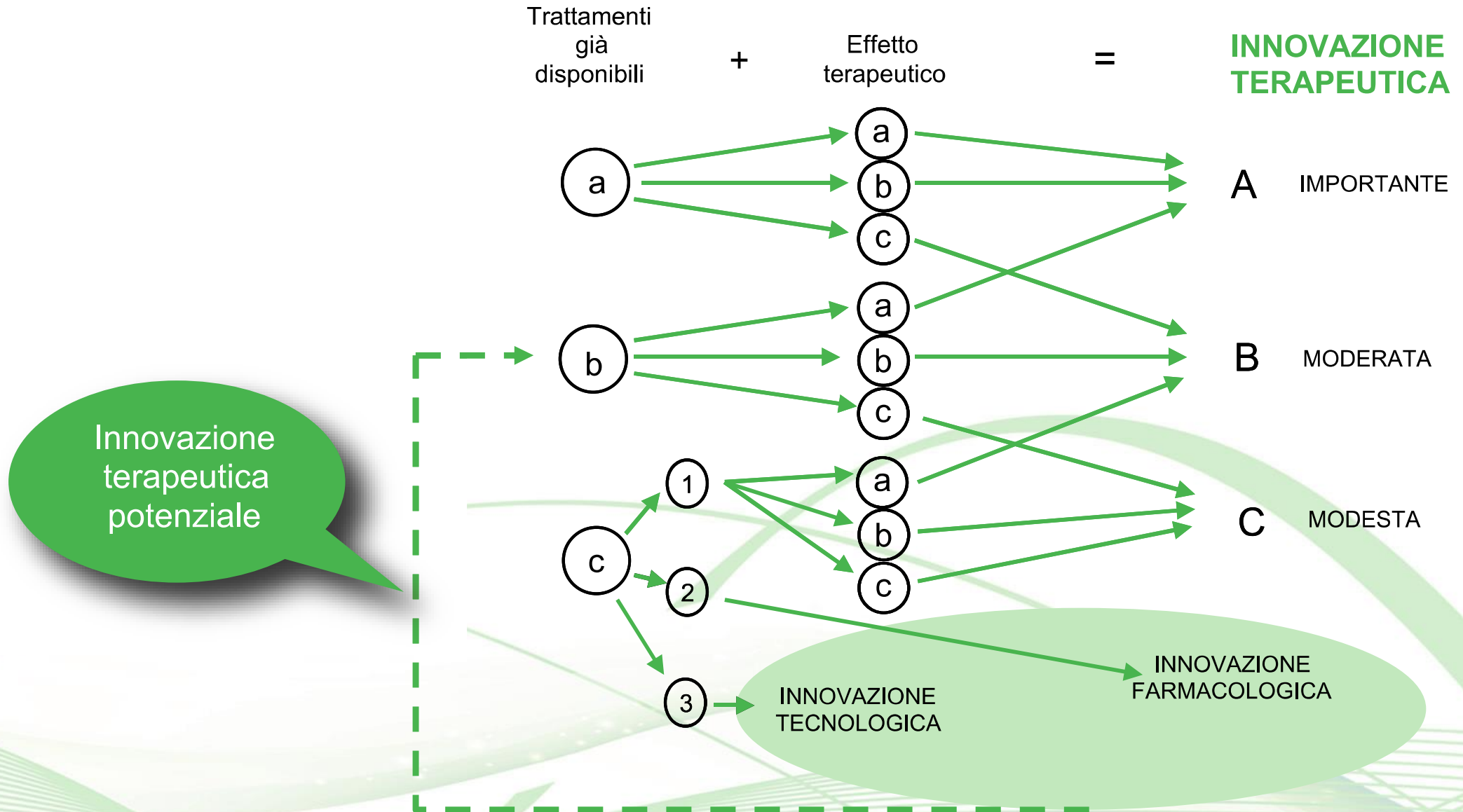
- a. Benefici maggiori su end-point clinci (mortalità e /o morbidità) o surrogati validati
- b. Beneficio parziale sulla malattia (end point clinici o surrogati validati) o evidenze limitate di un beneficio maggiore
- c. Beneficio minore o temporaneo su alcuni aspetti della malattia



## FARMACI INNOVATIVI

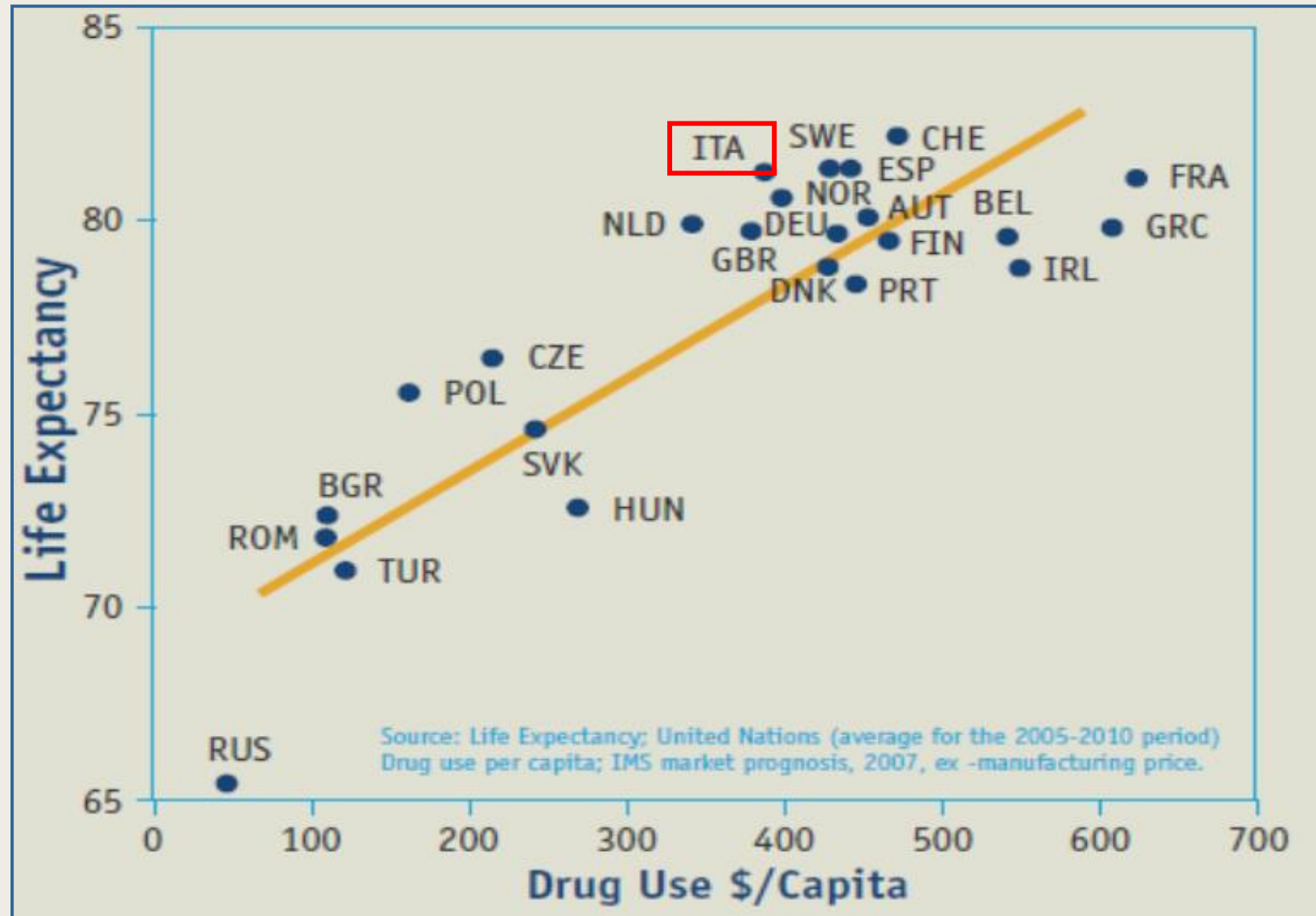
Investimento di 2dollari in F. innovativi porta al risparmio di 11

# Figura 4 - Algoritmo per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica AIFA





# Relazione tra consumo di farmaci e aspettativa di vita in Europa



# Le sfide sanitarie future

## ■ Aumento dei costi e diminuzione degli investimenti:

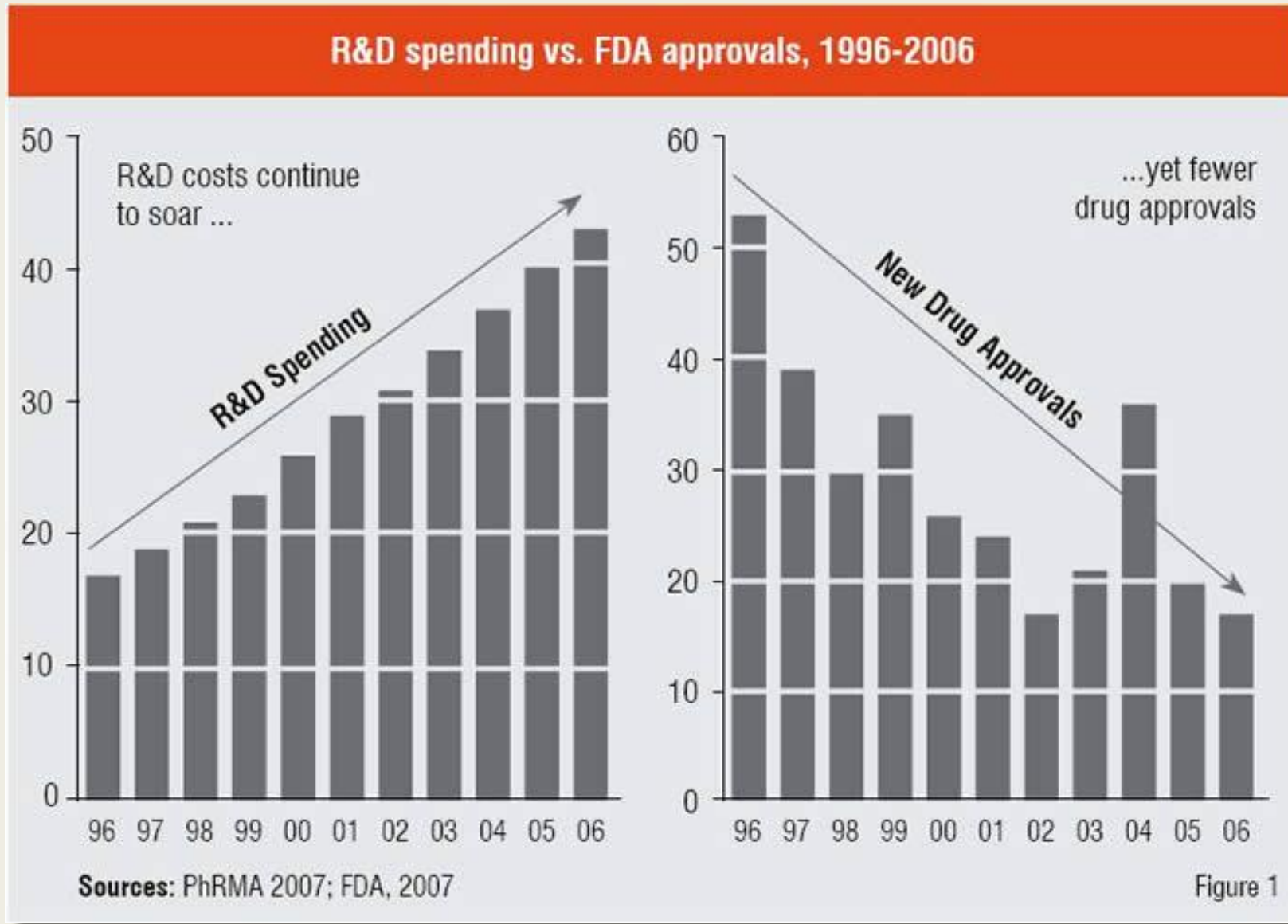
- Spesa sanitaria europea nel 2020: 16% (**Healthcast 2020, PWC**)
- Gli investimenti in Europa in ricerca farmacologica sono diminuiti nell'ultimo decennio
- Il costo totale per lo sviluppo di un singolo farmaco è stimato in 1,3 MLD di €

## ***Ageing Society*** e aumento delle malattie croniche:

Nel 2050 un terzo della popolazione europea sarà >60:

- aumento delle malattie croniche es. CVD, già causa di oltre 2 milioni di morti in EU, costi attuali associati ~ 192 MLN di €/anno
- aumento di casi di Alzheimer + demenza, per il 2050 si prevedono ~ 115 MLN di casi

# The Innovation Gap





# Il tramonto del modello blockbuster

*“One size fit to all”*

- § Alto rischio di scarsa efficacia nella popolazione generale (40/60%)
- § Profilo di sicurezza parziale
- § Alti costi derivanti da *clinical trial* ampi e tempi molto dilatati
- § Declino della produttività e crescita dei costi R&D

Limiti del blockbuster :

- § Risorse in diminuzione e contrazione dei prezzi
- § Perdita della copertura brevettuale
- § Insostenibilità da parte dei gruppi industriali e dei sistemi sanitari.



## Variabilità della risposta ai farmaci

---

Milioni di persone ogni giorno sono trattati con farmaci che non producono gli effetti desiderati. I primi 10 farmaci con i maggiori incassi sono efficaci mediamente nel 30-60% dei pazienti (“imprecision medicine”)

### Efficacia

Antiipertensivi : inferiore a 60%

Antidepressivi: inferiore a 50%

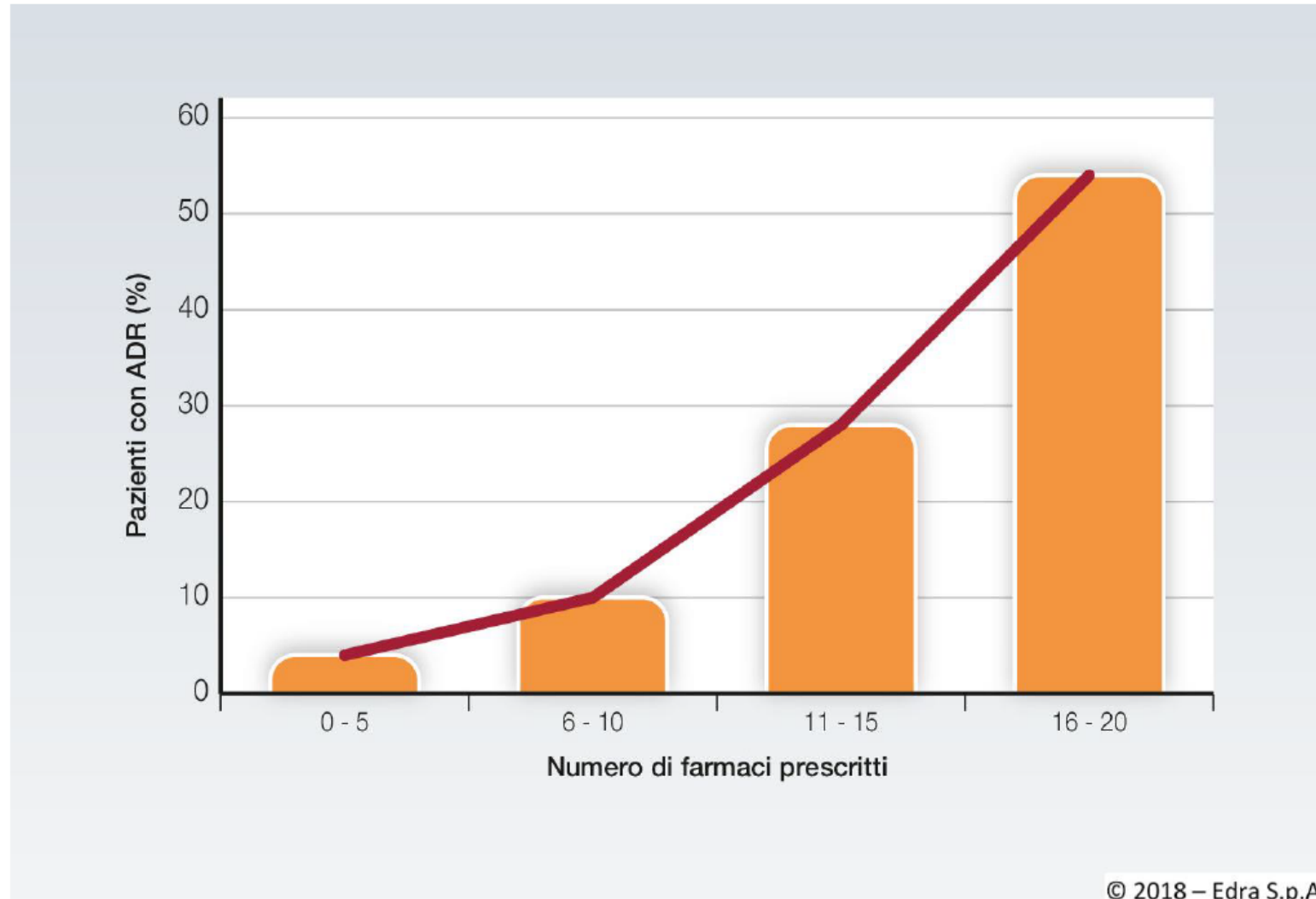
Antipsicotici: inferiore a 40%

### Tossicità

Negli ospedali USA le reazioni avverse gravi sono fra il 4° e il 6° posto nella lista delle più comuni cause di morte, davanti a polmonite e diabete.

---

ADR gravi si verificano nel 6,7% di pazienti ospedalizzati e nello 0,32 % sono fatali  
I costi sono circa 100 miliardi di dollari all'anno



# IMPRECISION MEDICINE

For every person they do help (blue), the ten highest-grossing drugs in the United States fail to improve the conditions of between 3 and 24 people (red).

**1. ABILIFY (aripiprazole)**  
Schizophrenia



**2. NEXIUM (esomeprazole)**  
Heartburn



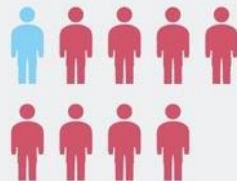
**3. HUMIRA (adalimumab)**  
Arthritis



**4. CRESTOR (rosuvastatin)**  
High cholesterol



**5. CYMBALTA (duloxetine)**  
Depression



**6. ADVAIR DISKUS (fluticasone propionate)**  
Asthma



**7. ENBREL (etanercept)**  
Psoriasis



**8. REMICADE (infliximab)**  
Crohn's disease



**9. COPAXONE (glatiramer acetate)**  
Multiple sclerosis



**10. NEULASTA (pegfilgrastim)**  
Neutropenia



## Gli approcci innovativi

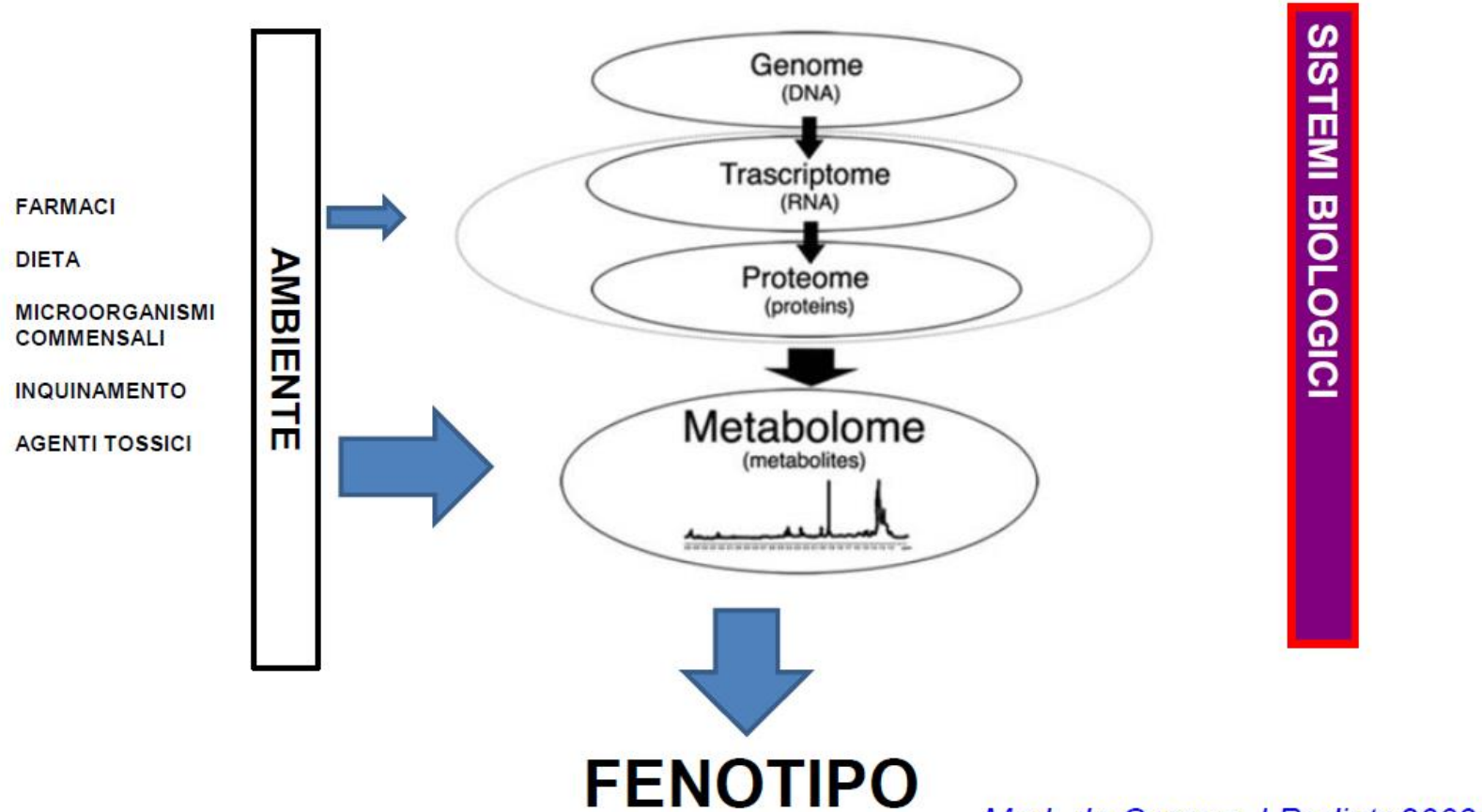
- ✓ **L'incidenza delle patologie non costituisce più il driver che guida le strategie della ricerca**
- ✓ **Le terapie diverranno personalizzate grazie alla crescente conoscenza nei campi della genetica, della chimica e della biologia molecolare**
- ✓ **Gli approcci innovativi emergenti promettono trattamenti terapeutici per rispondere ai **bisogni di salute disattesi e curare patologie neglette** come i disordini genetici, le malattie rare, patologie delle popolazioni fragili (es. geriatria, pediatria)**





## LE NUOVE BIOTECNOLOGIE

### LE SCIENZE «OMICHE»

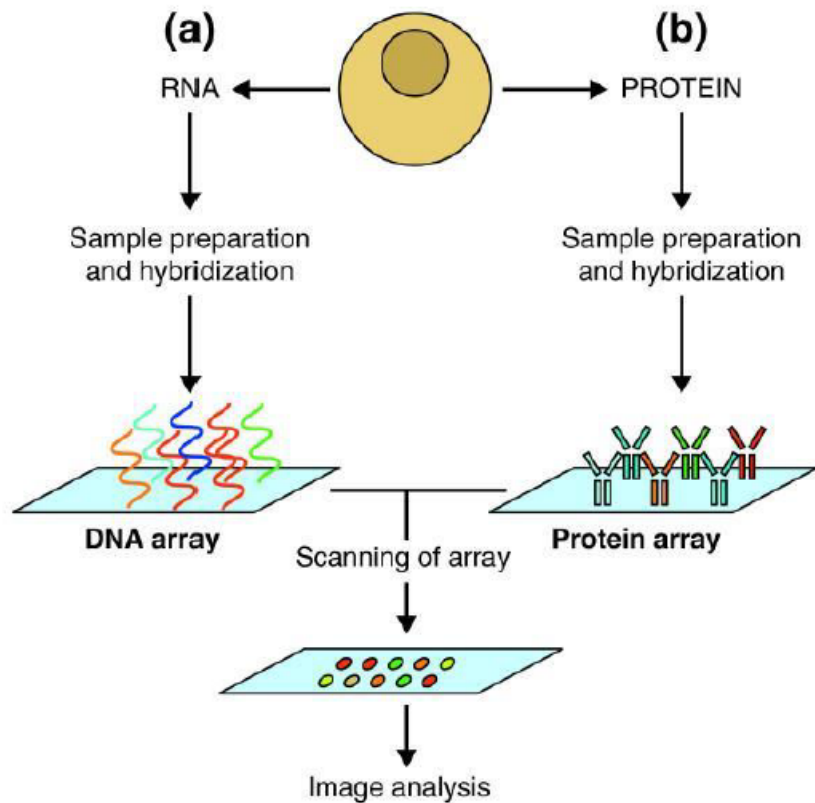


*Mod. da Carraro J Pediatr 2009*

## Tecniche “omiche”

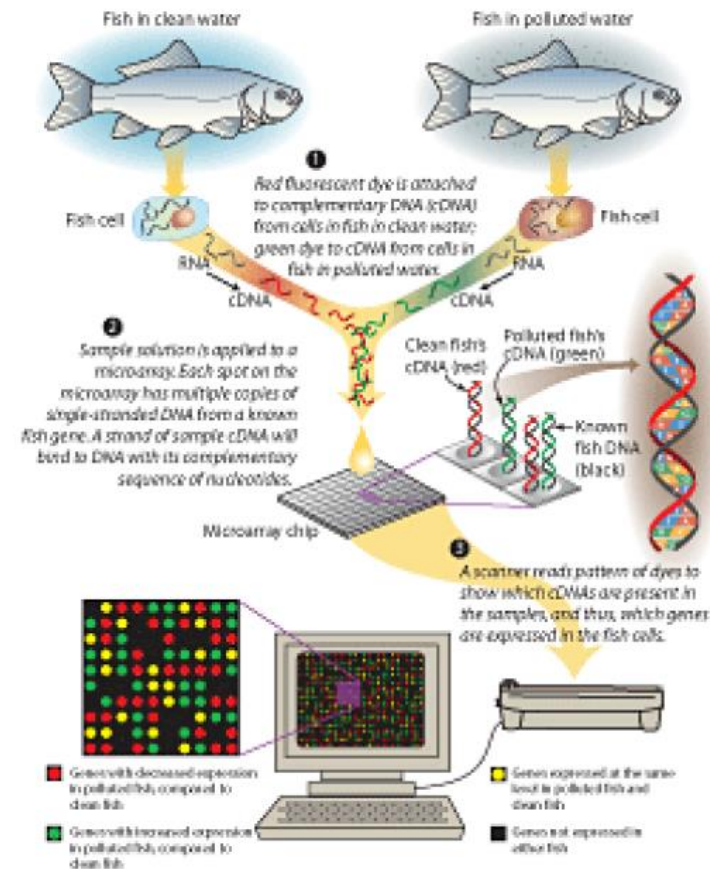
Per tecnologie “omiche” si intendono quelle applicazioni biotecnologiche che hanno un potere d'indagine molecolare esteso all'intero potenziale codificante della cellula

- **la genomica**, che studia tutti i geni di un organismo (NGS; SNP-array)
- **la trascrittomica**, si occupa dell'espressione dei geni negli mRNA di un intero organismo o di un particolare organo, tessuto o cellula, in momento dello sviluppo dell'organismo o in particolari condizioni ambientali (microarrays: gene expression array; miR-profiling)

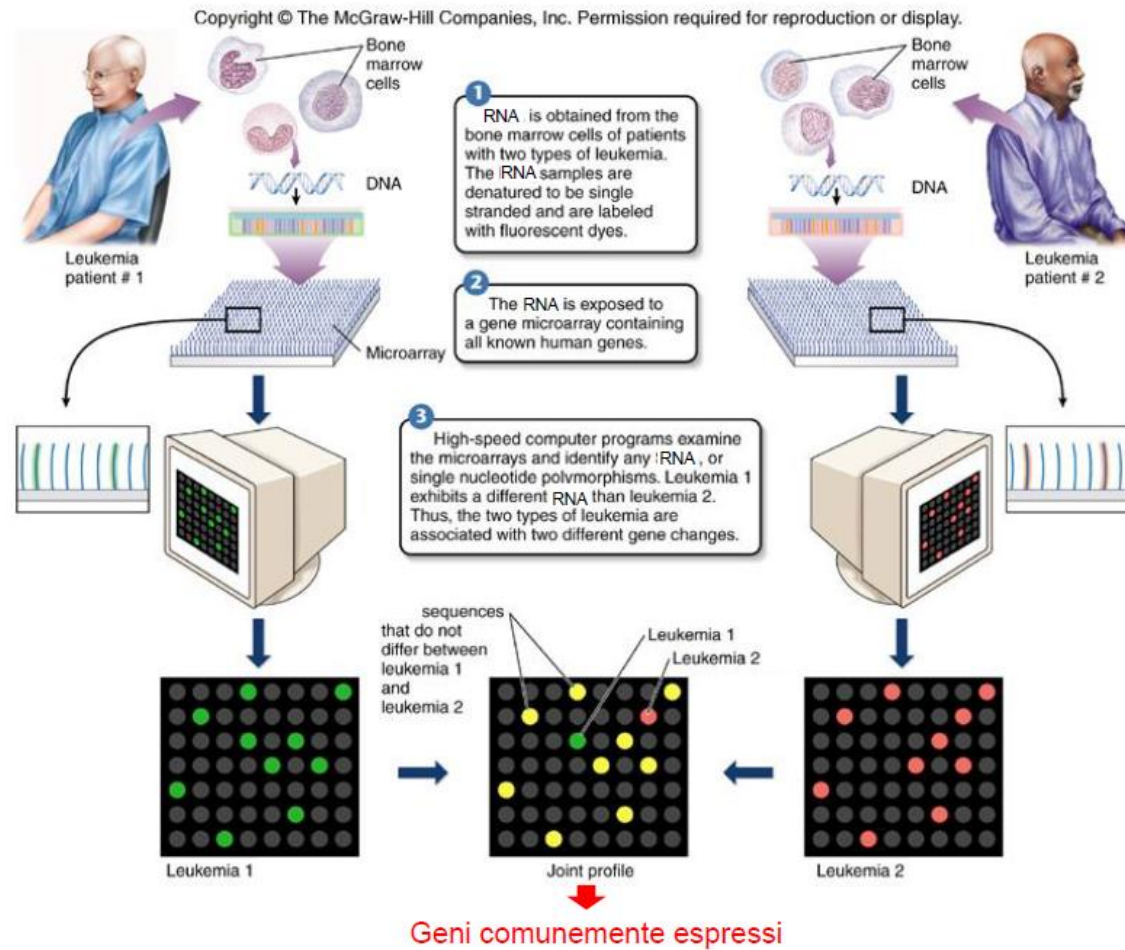


- **la proteomica**, si occupa dell'insieme di tutte le proteine di un organismo, tessuto o cellula, con l'obiettivo di determinarne la **sequenza aminoacidica**, la funzione, la struttura tridimensionale e le sue interazioni.
- **la metabolomica**, è una branca della biochimica che si occupa del metabolismo, individuando ad esempio la **quantità di diversi metaboliti** con raffinate tecniche biochimiche quali la gascromatografia, nonché specifici saggi di **attività enzimatica**. Sul microchip possono essere immobilizzati: anticorpi, proteine purificate, lisati cellulari
- **la biologia sistemica**, si pone quindi come obiettivo lo studio delle interazioni tra le molecole di un intero organismo, considerandolo nella sua totalità, a differenza della tradizionale biologia molecolare che parte dallo studio di singole interazioni. **Questa scienza interseca idealmente i dati di genomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica.**

## Trascrittomica: effetti dell'inquinamento ambientale sull'espressione genica



# Trascrittomica: analisi dei geni espressi in cellule neoplastiche di diversi pazienti





## Senza medicina personalizzata

Alcuni traggono benefici dalla cura e altri no



Pazienti



Terapia



Benefici



Nessun beneficio



Effetti avversi

## Con la medicina personalizzata

Ogni paziente riceve il farmaco più adatto



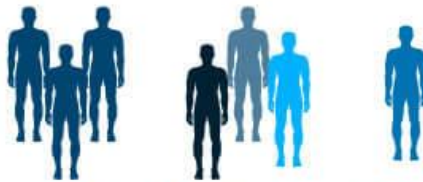
Pazienti



Test farmacogenetici



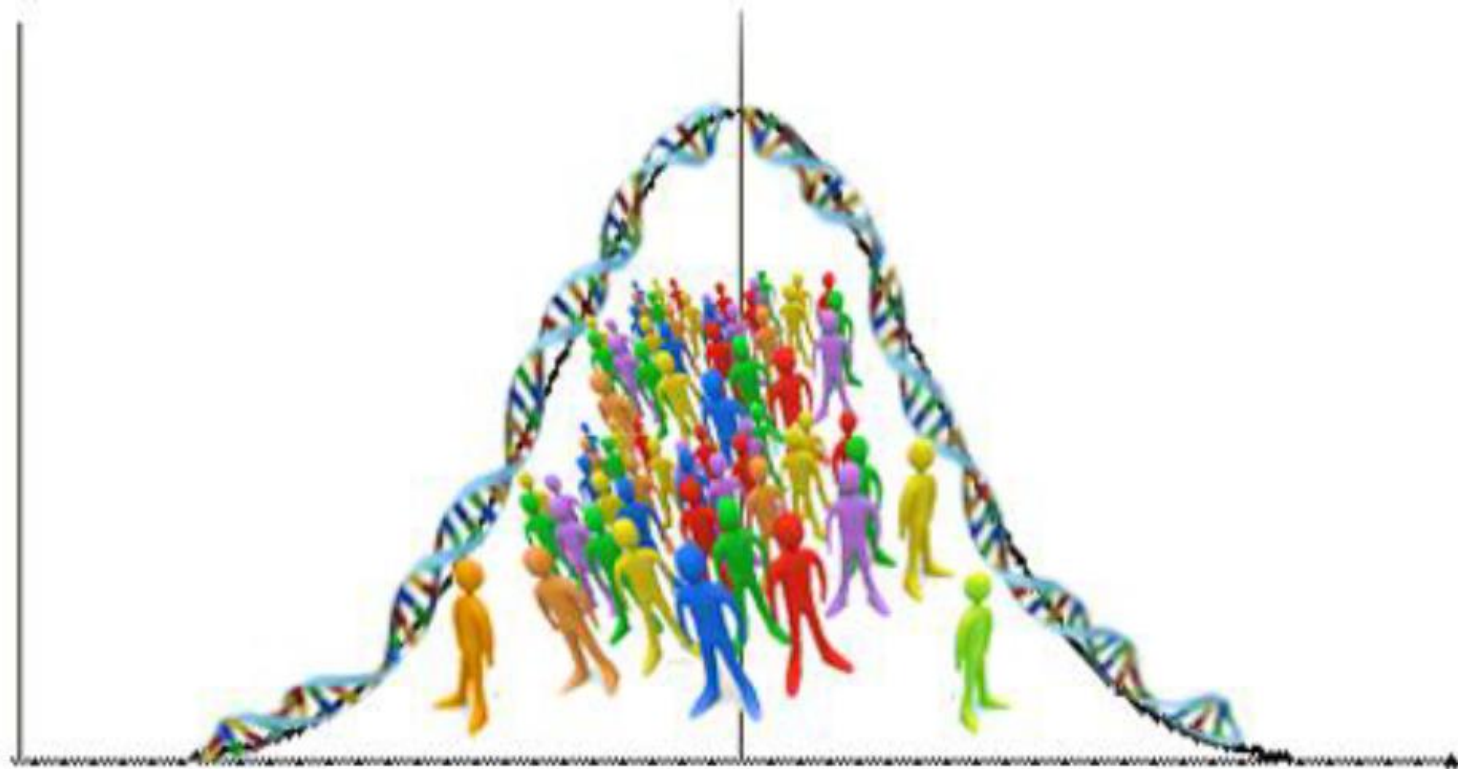
Terapie differenziate



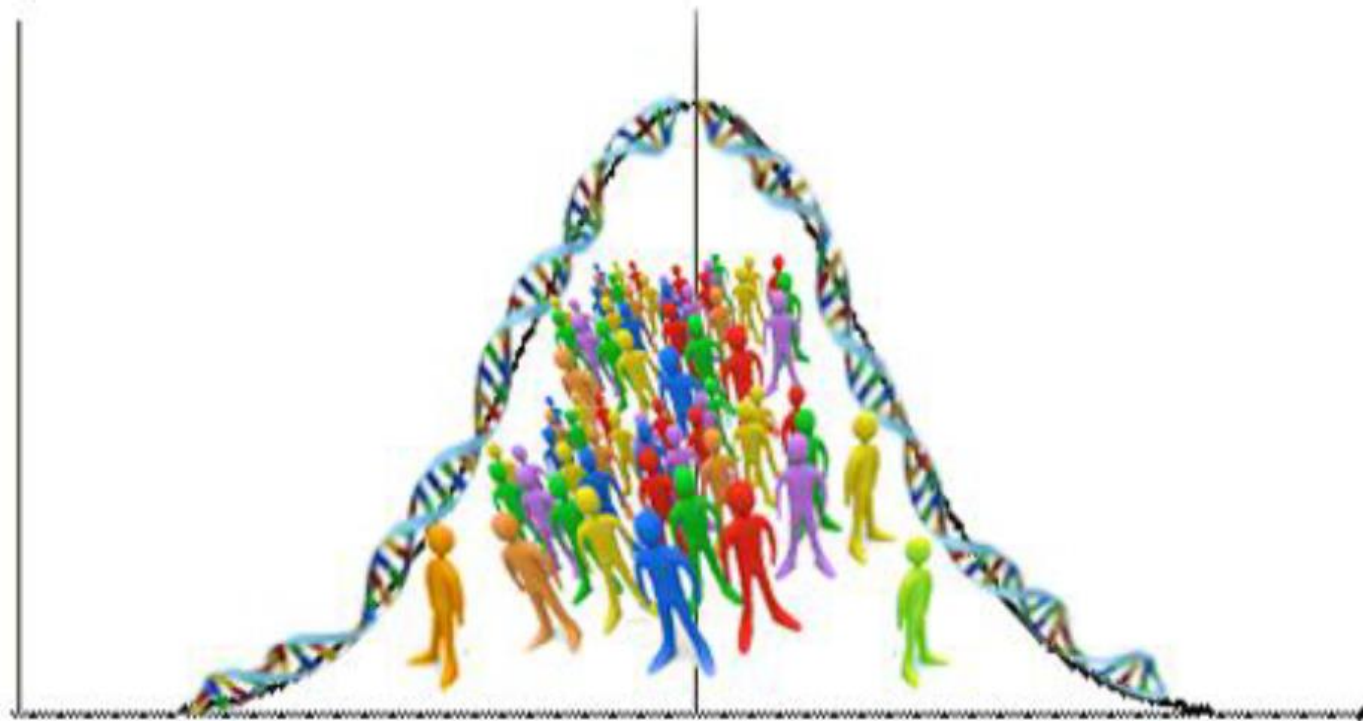
Ogni paziente trae benefici dal trattamento individualizzato

## MEDICINA DI PRECISIONE

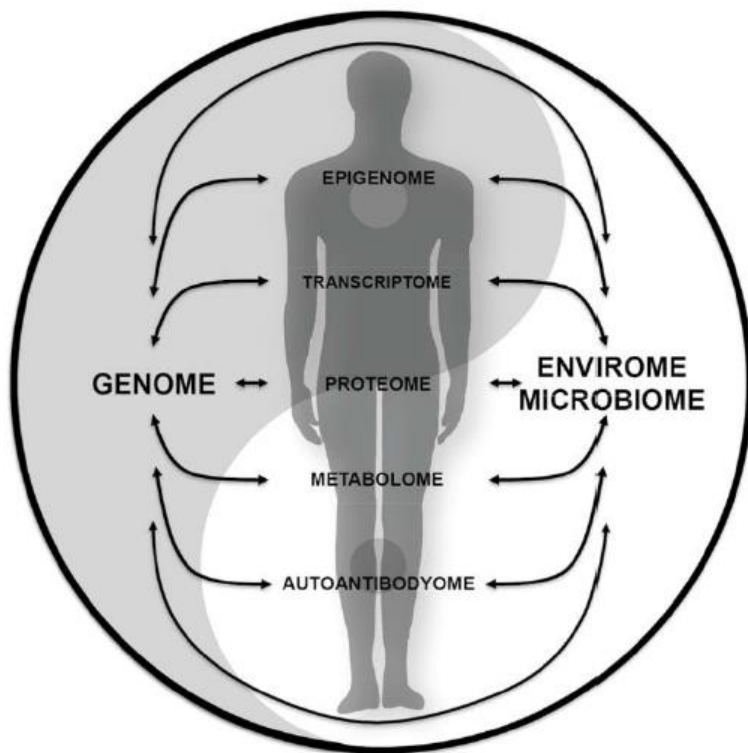
*«un approccio emergente al trattamento e alla prevenzione delle malattie, che tiene conto la variabilità individuale a livello di caratteristiche genetiche, di ambiente e di stili di vita».*



Nessun individuo è la 'media'



La suscettibilità a fattori eziologici e la risposta alla terapia sono influenzate dall'assetto genetico individuale (genoma), dallo stile di vita e da fattori ambientali che influenzano l'epigenoma



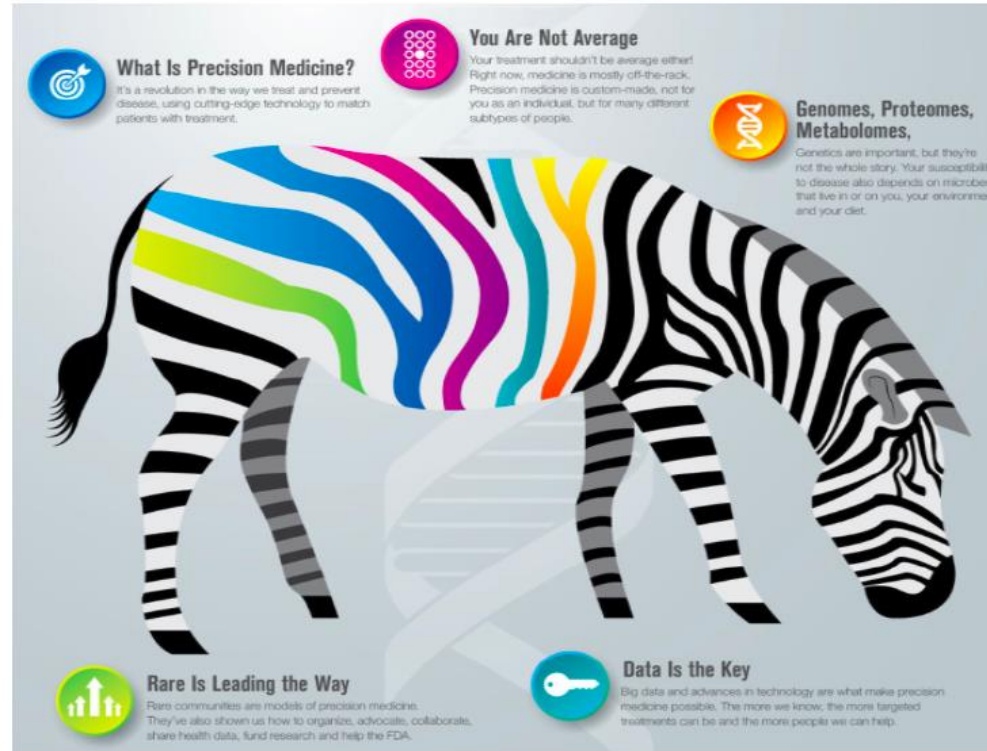
La **Medicina di precisione** propone la personalizzazione dell'assistenza sanitaria mediante decisioni mediche, pratiche e nuovi strumenti e prodotti (*companion diagnostics*) su misura per il singolo paziente

In questo modello, i test diagnostici basati sulla **genomica** sono essenziali per permettere la prevenzione, diagnosi e terapia ottimale per ciascun individuo





La **Medicina di precisione** concentra l'attenzione non su quello che fa di noi parte del branco, ma su ciò che rende ciascuno di noi unico



*"When you hear hoofbeats, think of horses not zebras"*

Dr. Theodore Woodward (late 1940s)

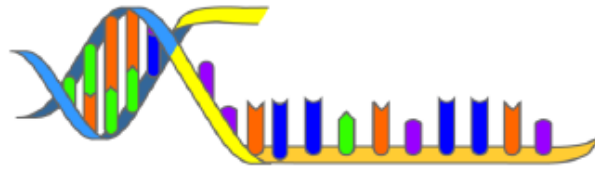


# La componente genetica individuale determina una risposta differente agli stimoli ambientali

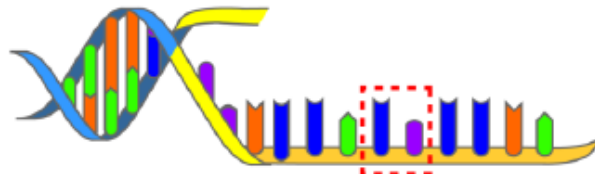
Il genoma di una persona presenta piccole (1 base ogni 1000 in media) ma significative differenze rispetto a quello di tutte le altre dello stesso sesso



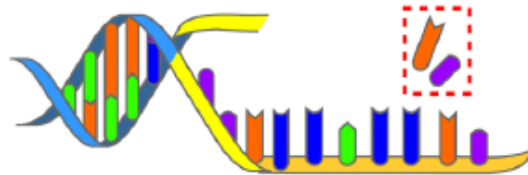
sequenza presente  
nella maggior parte  
della popolazione



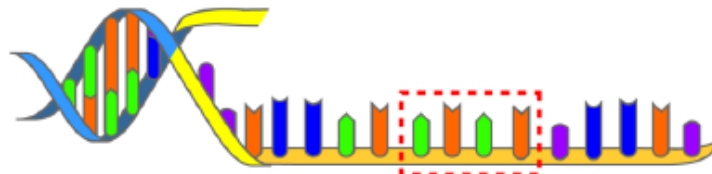
varianti  
individuali



polimorfismo

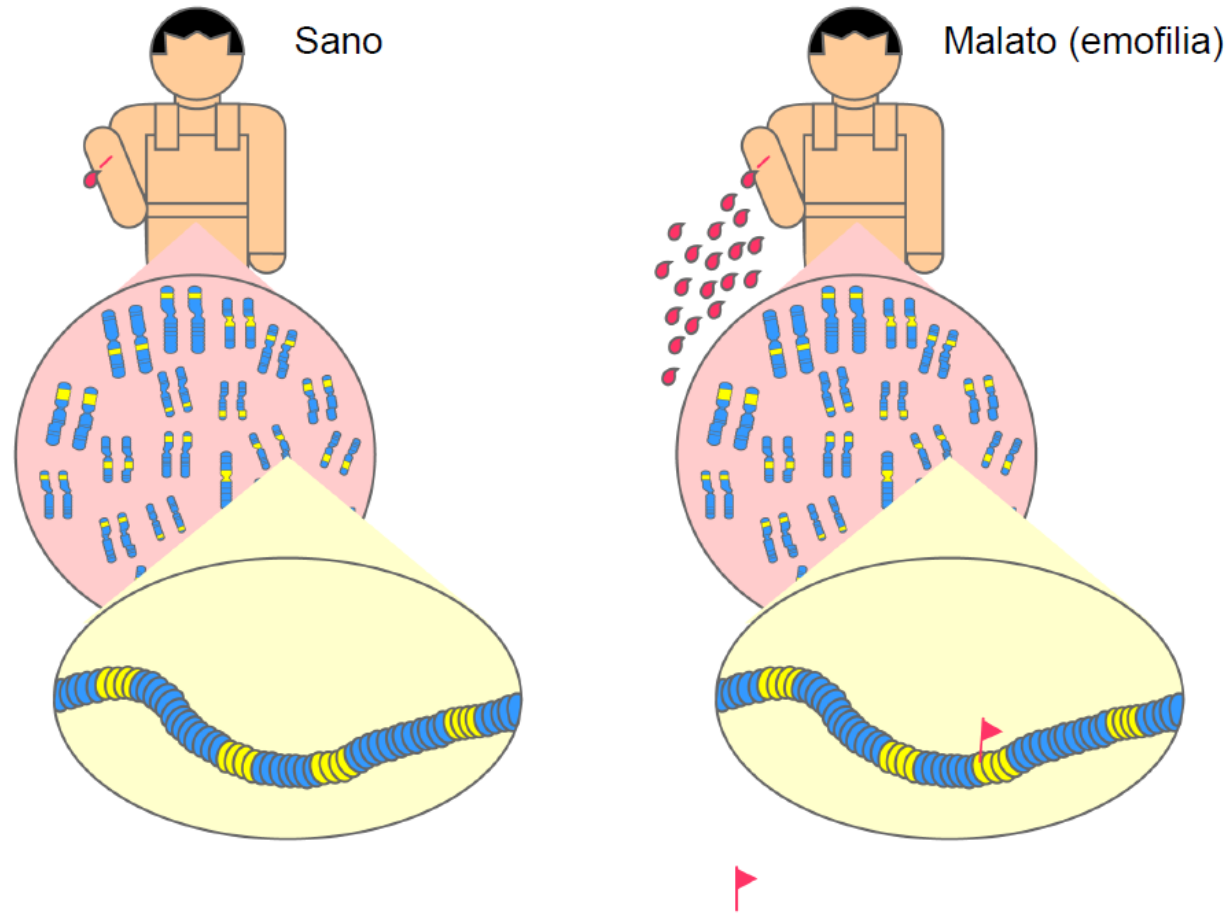


delezione

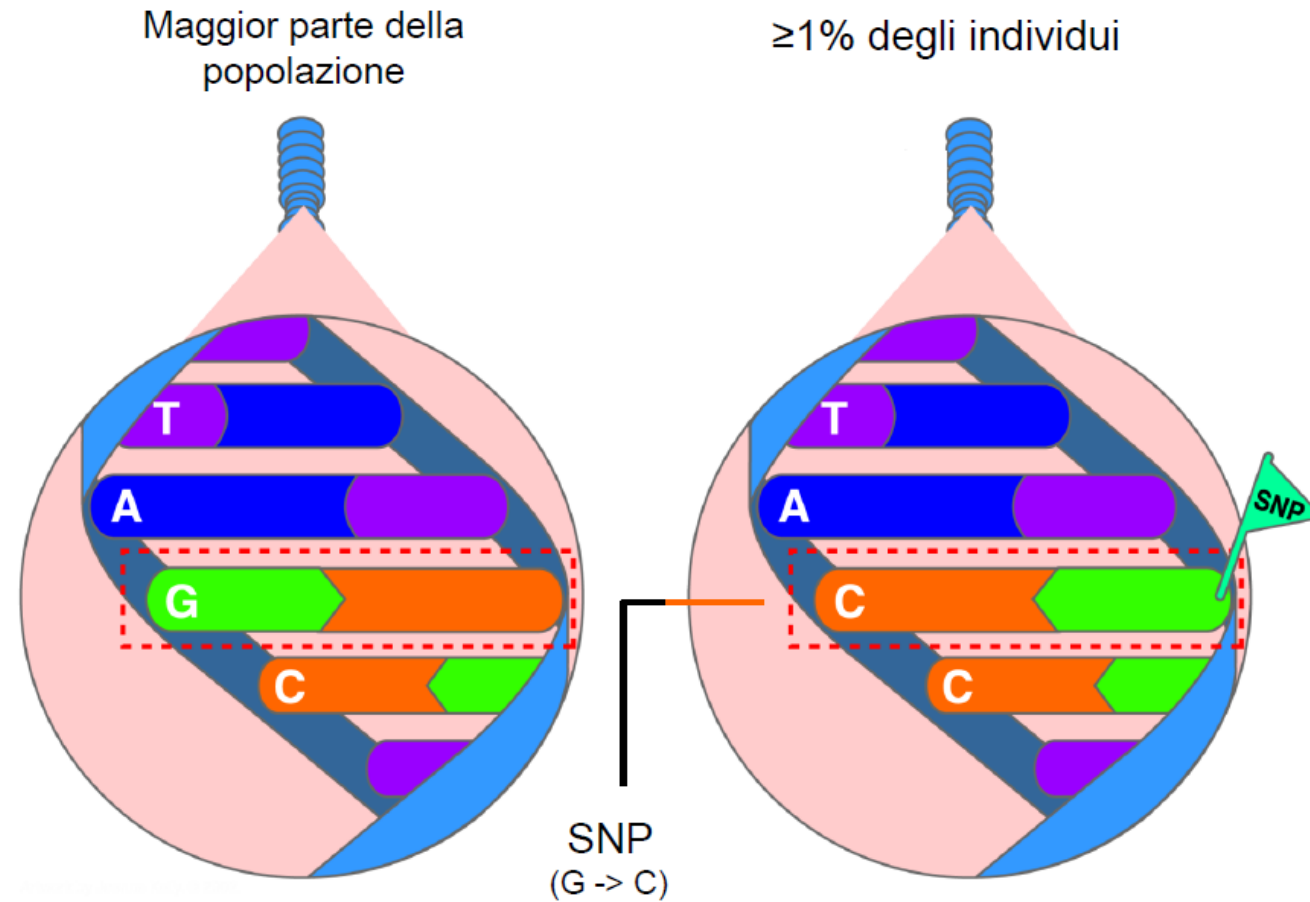


inserzione

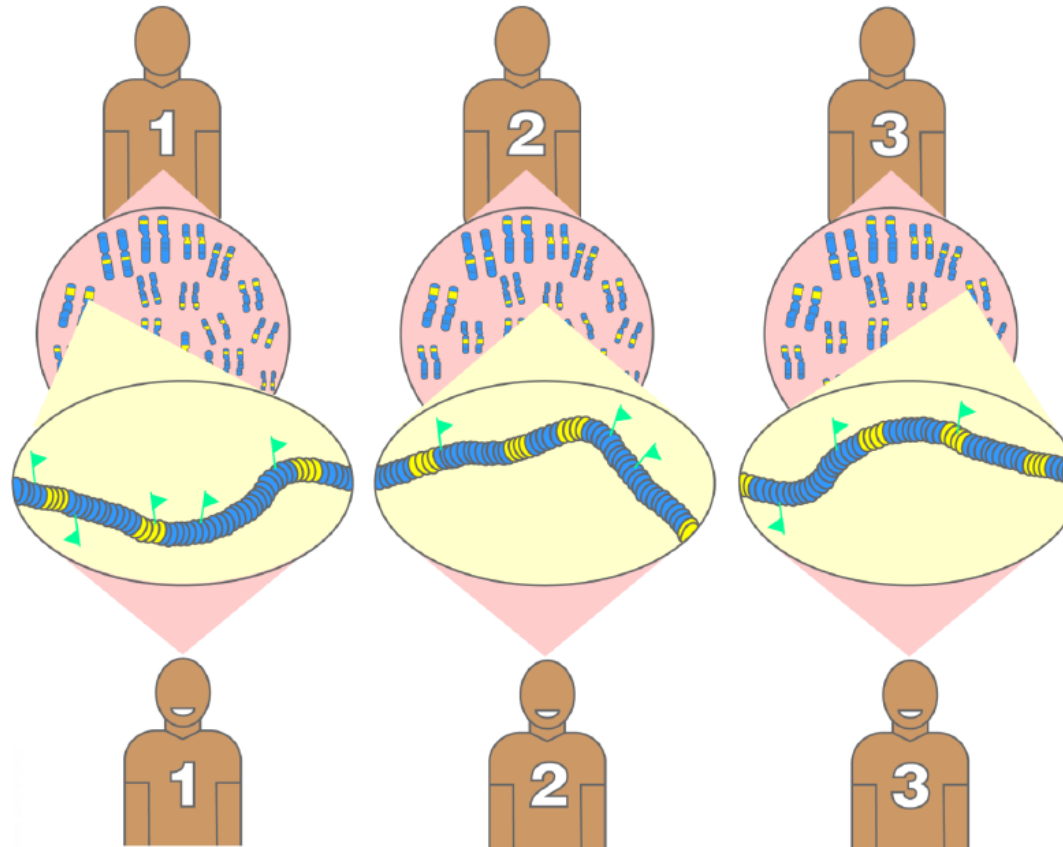
## Varianti dannose (mutazioni)



# Polimorfismi di singolo nucleotide (SNP): varianti geniche presenti in almeno 1% della popolazione

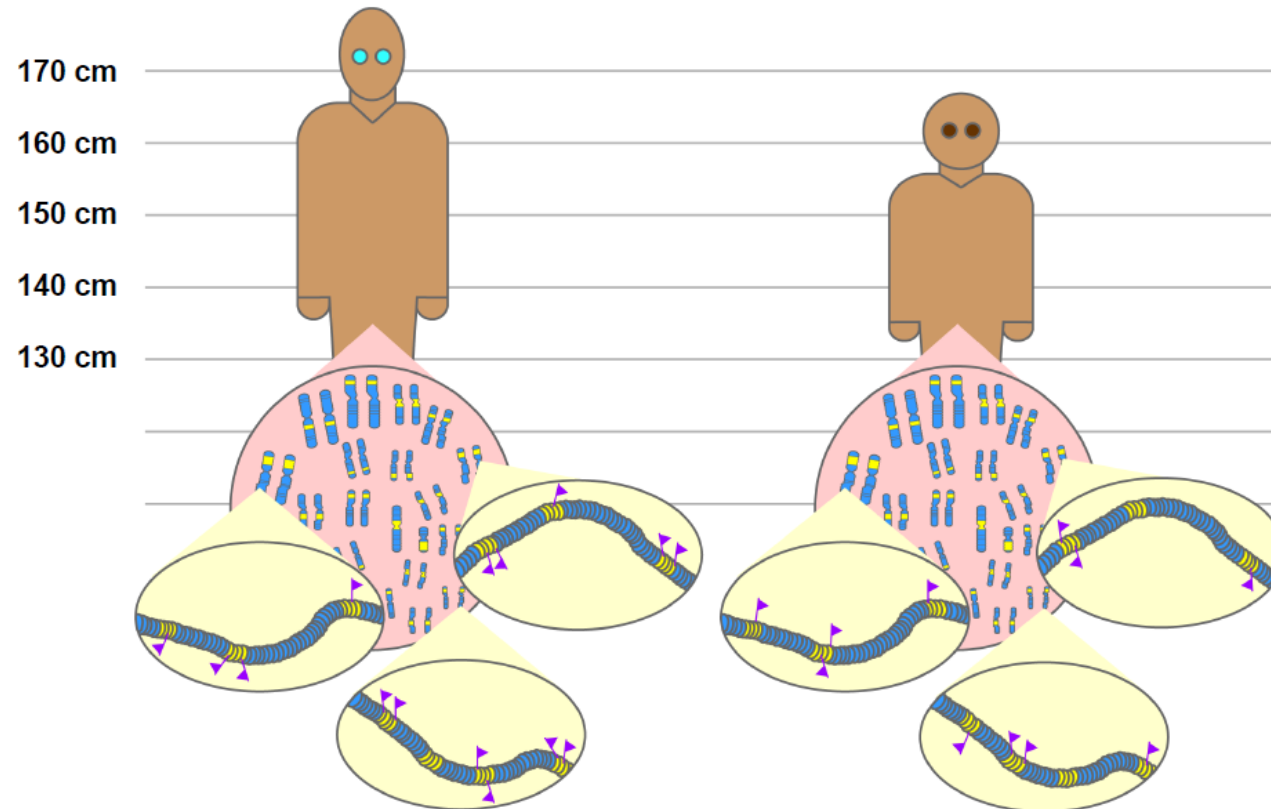


## SNP che non determinano effetti evidenti (noti)

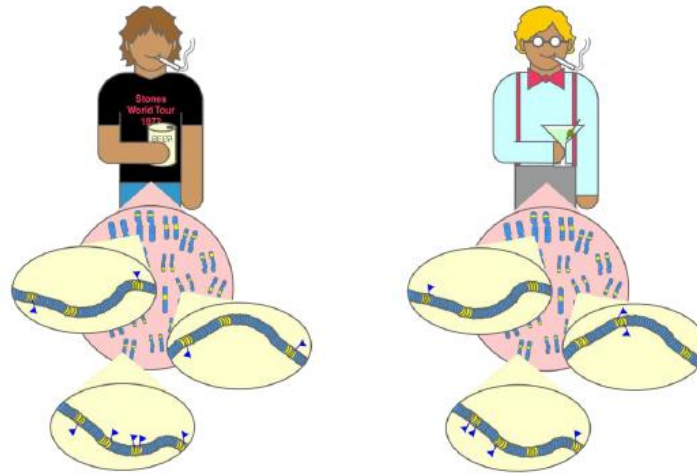




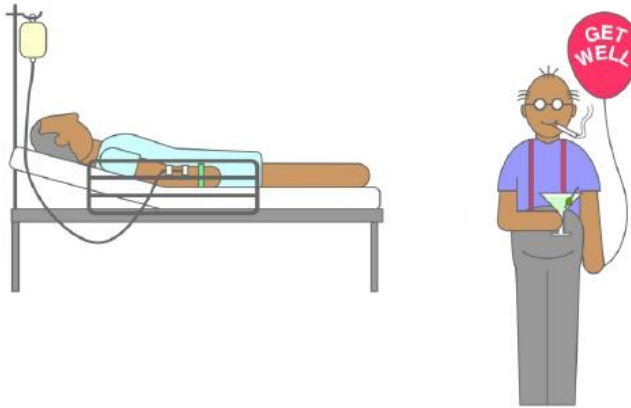
## SNP che determinano effetti innoqui



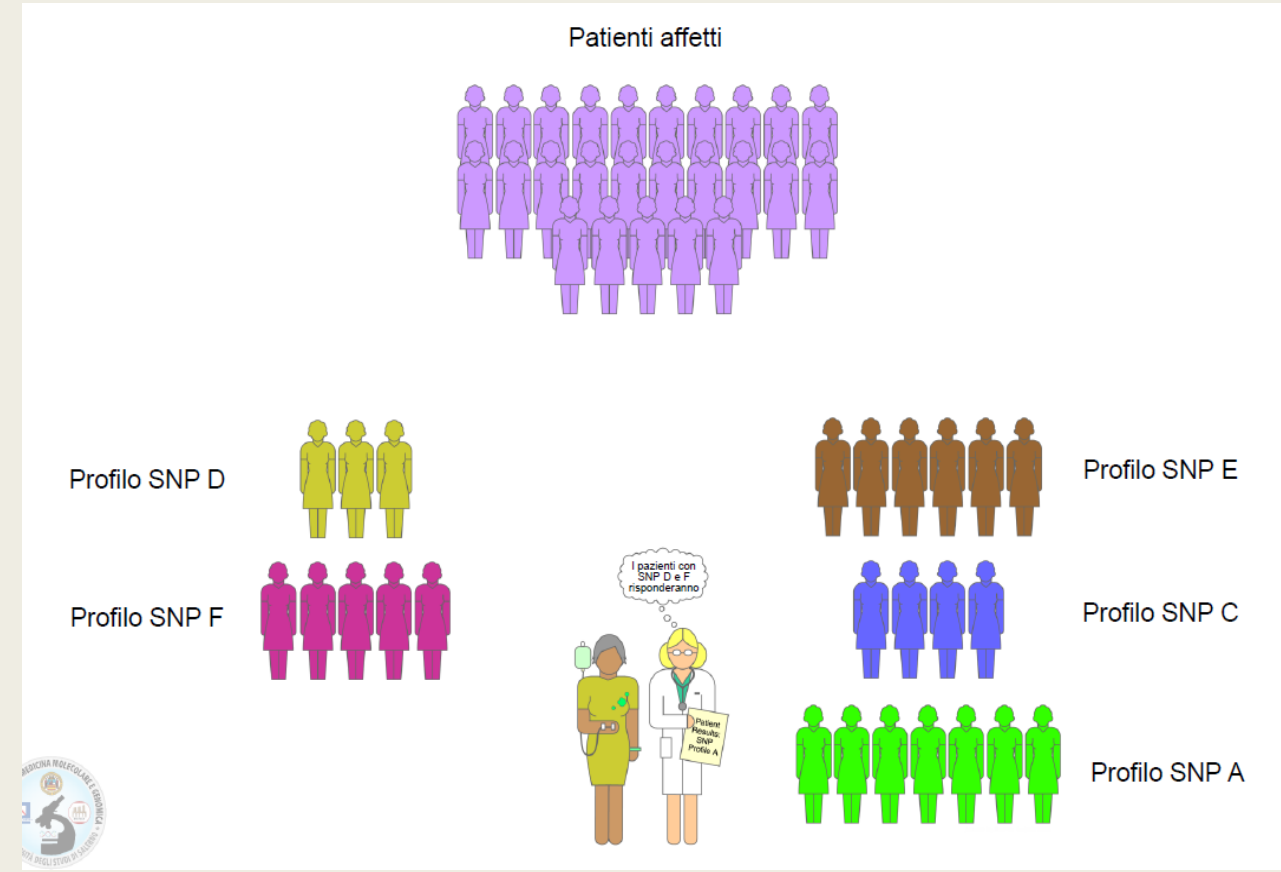
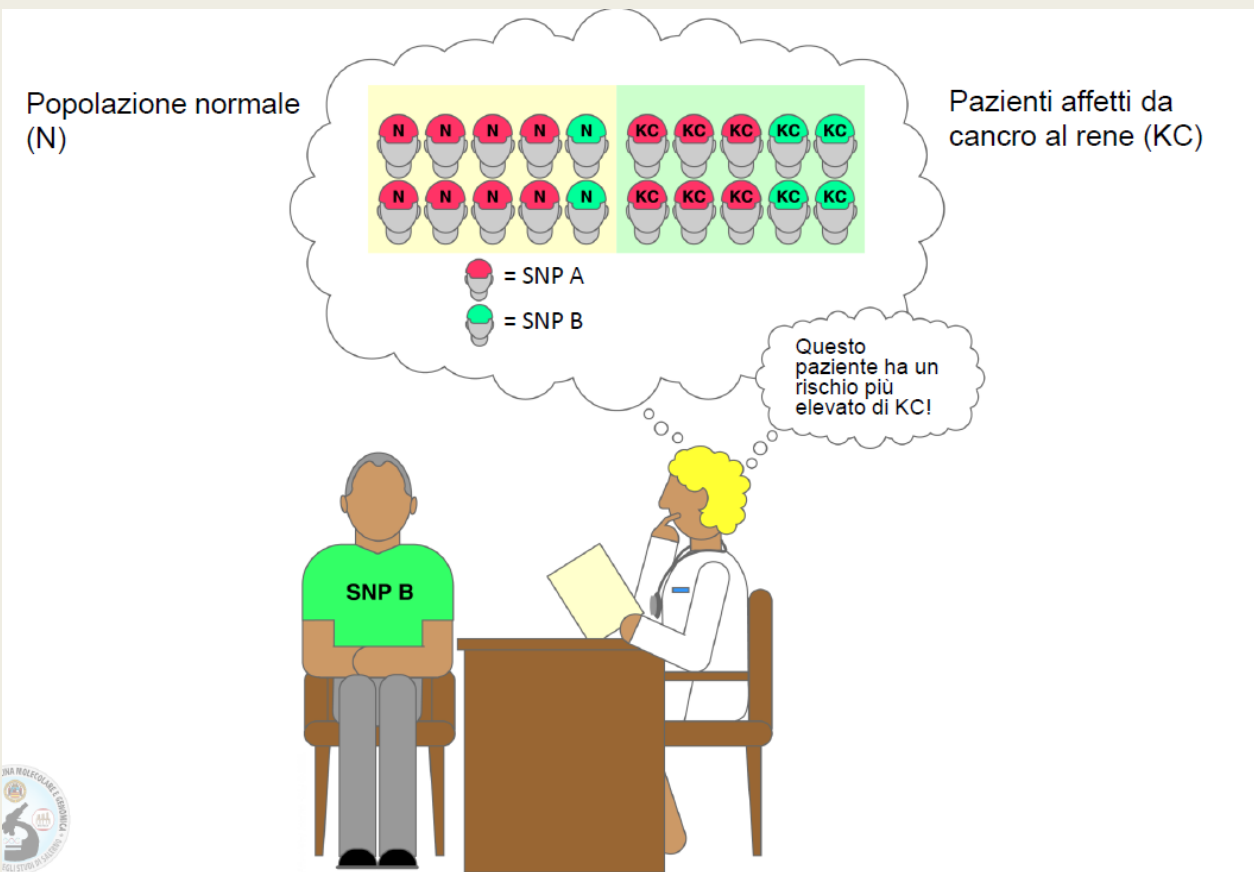
## SNP che determinano effetti latenti



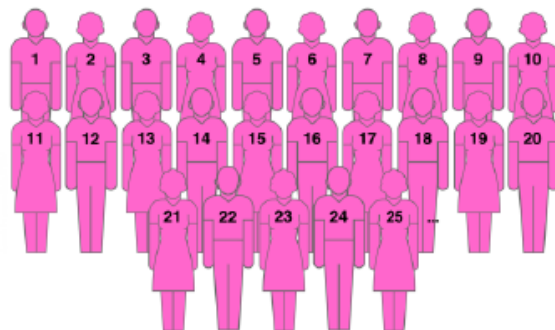
Molti anni dopo...



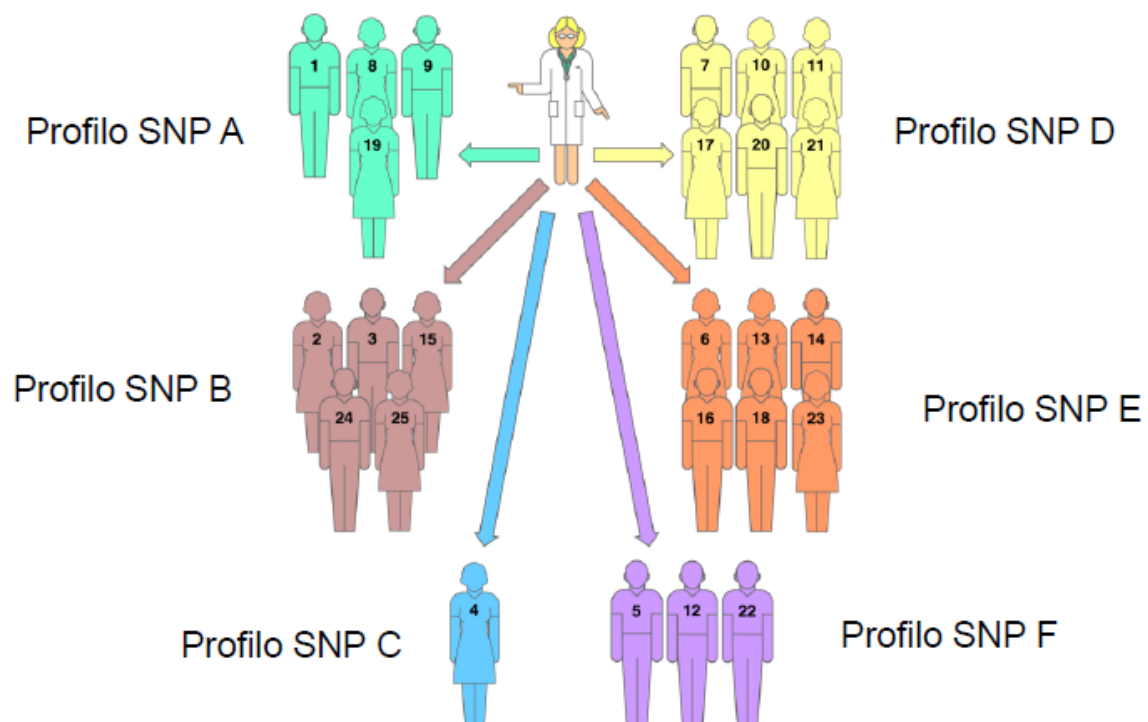




**DUE VANTAGGI : Conoscenza del rischio con cui una malattia si manifesta**  
**Risposta alla terapia**



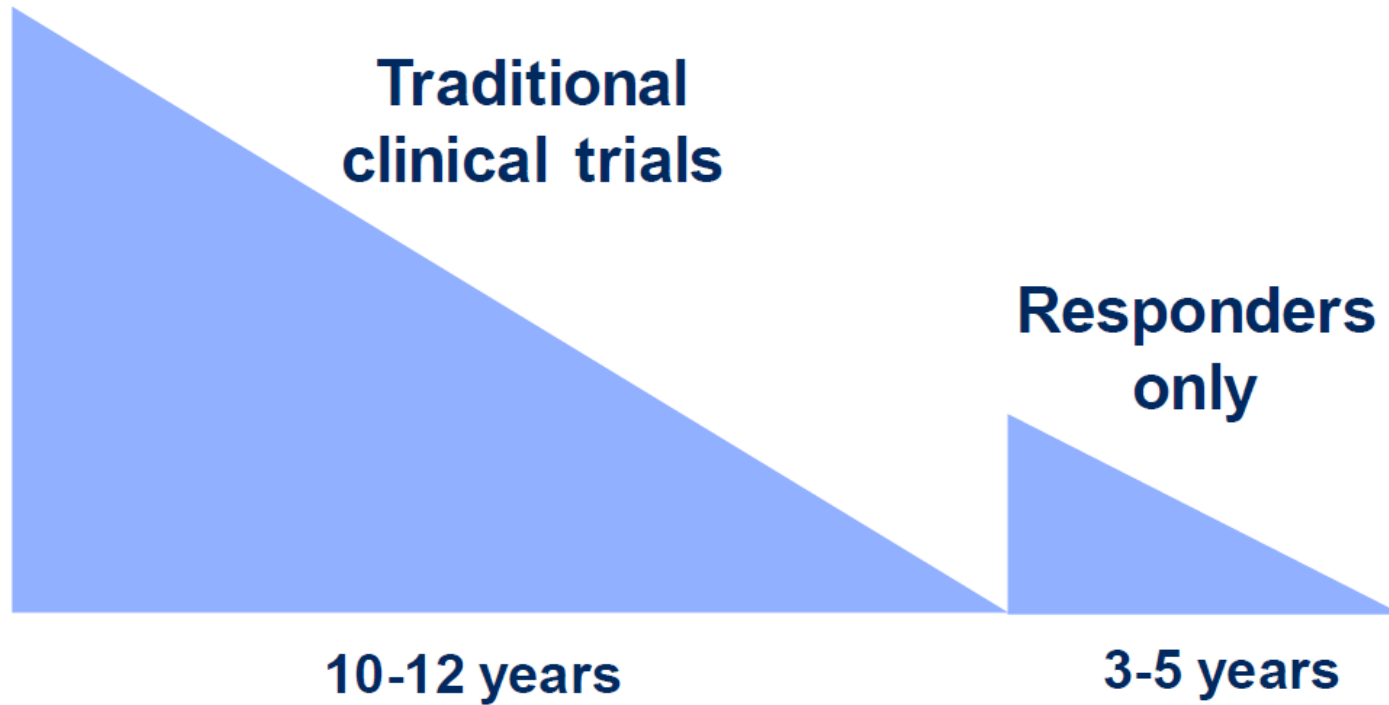
Tipizzazione SNP



*Sperimentazione  
clinica di  
un farmaco*







Personalized Medicine: The Emerging Pharmacogenomics Revolution. PriceWaterhouseCoopers 2005

INNOVAZIONI  
FUTURE:  
NUOVI TRIAL  
CLINICI



# IL DISEGNO DEGLI STUDI CLINICI: TRA TRADIZIONE E INNOVAZIONE

Webinar | h. 17.00 - 19.00



**APPUNTAMENTI AIOM  
I MERCOLEDÌ DELL'ONCOLOGIA**



*eConsent* – ottenere il consenso da parte di un paziente attraverso una piattaforma online;  
*Bring Your Own Device (BYOD)* – utilizzare un proprio dispositivo (tablet o cellulare), scaricando un’app, per trasmettere informazioni al centro di ricerca;  
*Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO)* e *Electronic Clinical Outcomes Assessment (eCOA)* – strumenti che permettono di acquisire elettronicamente dati in provenienza da pazienti inclusi nella sperimentazione clinica (diari, valutazioni di esiti clinici)  
*Telemedicina (video consulti)* – la possibilità per i pazienti di interagire con i clinici attraverso colloqui video;  
*Synthetic Control Arm*: braccio di controllo sintetico come alternativa all’utilizzo del placebo, attraverso l’utilizzo di dati di real world su base retrospettiva. Sostanzialmente il braccio di controllo con pazienti cui sarebbe stato erogato un placebo è sostituito da un braccio “virtuale” con “pazienti” reclutati esclusivamente attraverso l’analisi delle cartelle cliniche elettroniche (EHR Electronic Health Records).





# Personalized medicine

*“a medical model using molecular profiling technologies for tailoring the **right** therapeutic strategy for the **right** person at the **right** time”.*



■ L'uso dei **biomarcatori**, ad integrazione e sostituzione dei convenzionali *end point* clinici, può migliorare ed **accelerare la valutazione precoce delle terapie già in fase di sperimentazione**

■ La **stratificazione dei pazienti** in base alla risposta al farmaco in termini sia di efficacia sia di tollerabilità e la stratificazione della patologia in specifici sottotipi

■ Gli **studi farmacogenomici** dei sottogruppi specifici di pazienti potrebbero ridurre i tempi della ricerca clinica di circa 3-5 anni, aumentando le informazioni sul profilo rischio/beneficio ma anche **incrementando l'efficienza economica e la sostenibilità**, l'accesso alle terapie e migliorando la salute globale



# BIOMARCATORI

- Un biomarcatore è una caratteristica biologica – molecolare, anatomica, fisiologica o biochimica – che può essere misurata e valutata oggettivamente.
  
- I biomarcatori sono indicatori di processi biologici sia fisiologici sia patologici, che permettono di individuare e valutare:
  - una patologia – **biomarker diagnostico** (es. HCV-RNA)
  - il rischio di sviluppare una patologia – **susceptibility/risk biomarker** (es. BRCA1-breast cancer)
  - l'evoluzione di una patologia – **biomarker prognostico** (es. HER-2-breast cancer)
  - la risposta, in termini di efficacia e di sicurezza, ad un trattamento farmacologico - **biomarker predittivo** (EGFR-NSCLC/ gefitinib, DPD-gastrointestinal cancer/fluoropyrimidines)

## Test genomico “necessario”

---

BIOMARCATORE	FARMACO	INDICAZIONE
Espressione EGFR/Her1	Cetuximab (Erbix)	Ca colonretto che esprime EGFR e il gene K-ras wild-type
Iperespressione Her2/neu	Trastuzumab (Herceptin)	Ca mammario con iperespressione HER2
cromosoma Philadelphia tirosin-kinasi Bcr-Abl	Imatinib (Glivec)	leucemia (LMC Ph+)

ESEMPI

**Tabella 2** - Esempi di condizioni di utilizzo della medicina di precisione<sup>4</sup>

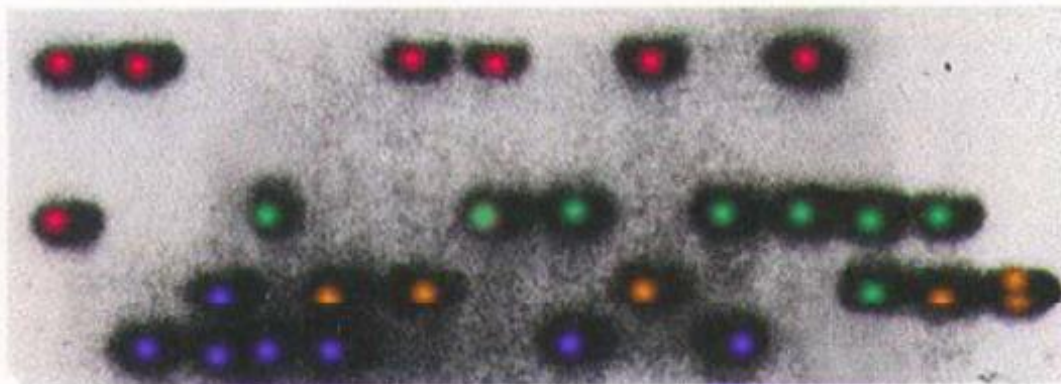
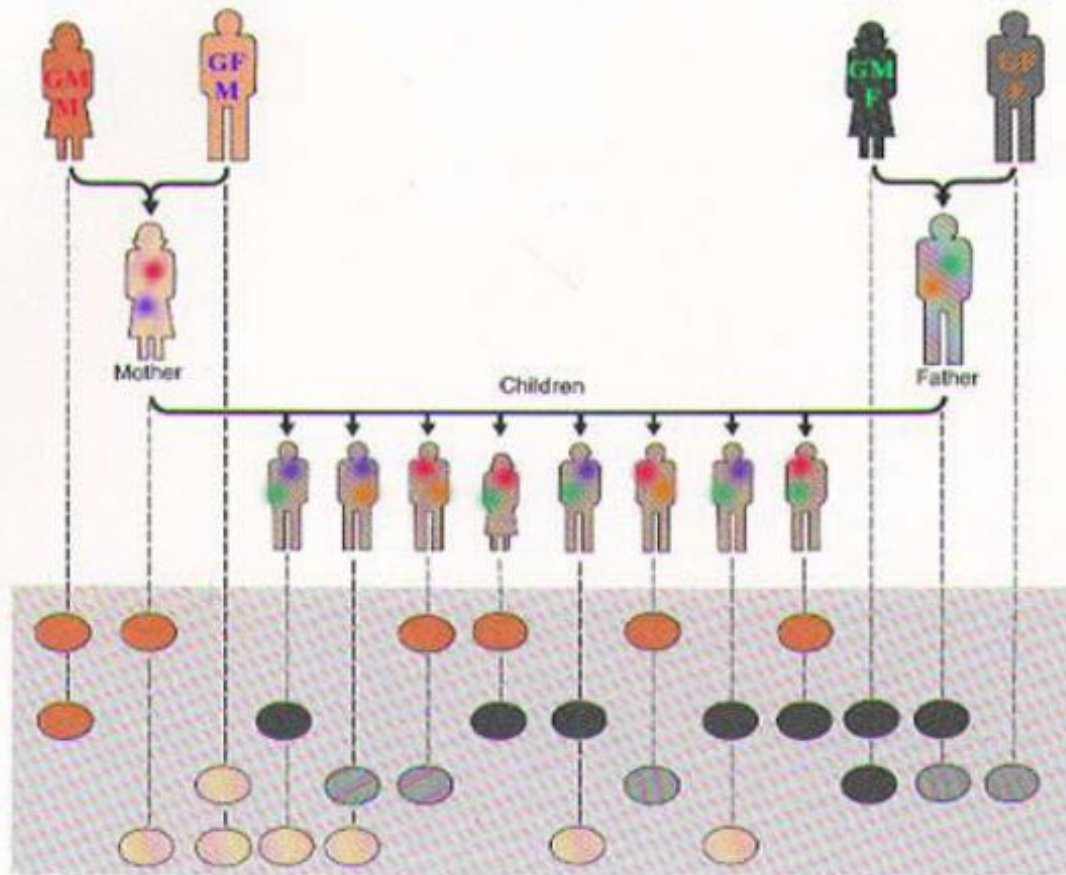
Ambito di Applicazione	Patologia	Biomarker	Intervento
Cancer	Chronic myeloid leukemia	BCR-ABL	Imatinib
	Lung cancer	EML4-ALK	Crizotinib
Hematology	Thrombosis	Factor V Leiden	Avoid prothrombotic drugs
Infectious disease	HIV / AIDS	CD4+ T cells, HIV viral load	Highly active antiretroviral therapy
Cardiovascular disease	Coronary artery disease	CYP2C19	Clopidogrel
Pulmonary disease	Cystic fibrosis	G551D	Ivacaftor
Renal disease	Transplant rejection	Urinary gene signature	Antirejection drugs
Hepatology	Hepatitis C	Hepatitis C viral load	Direct-acting antiviral agents
Endocrine disease	Multiple endocrine neoplasia type 2	RET	Prophylactic thyroidectomy
Metabolic disease	Hyperlipidemia	LDL cholesterol	Statins
Neurology	Autoimmune encephalitis	CXCL13	Immunotherapy
Psychiatry	Alcohol-use disorder	GRIK1	Topiramate
Pharmacogenomics	Smoking cessation	CYP2A6	Varenicline
Ophthalmology	Leber's congenital amaurosis	RPE65	Gene therapy

*Nella colonna **Biomarker** sono indicate le proteine e i geni che sono testati per trovare le specifiche varianti di interesse.*



I MARCATORI  
MOLECOLARI  
SONO  
UNIVERSALI





I MARCATORI  
MOLECOLARI  
SONO  
EREDITABILI



BMJ | 28 AUGUST 2010 | VOLUME 341

# LOST WITHOUT TRANSLATION?

Translational research has shot up the agenda, but what will all this attention yield in practice for patients?

**Geoff Watts** investigates





La  
farmacogenomica  
può essere  
sostenibile?

Nel breve termine i costi per i test genetici sono ancora insostenibili sia per i sistemi sanitari sia per l'industria farmaceutica (perdita del mercato potenziale).

Nel lungo termine la medicina personalizzata produrrà farmaci migliori a prezzi inferiori e aumenterà la velocità della diagnosi e dell'accesso alla terapia più appropriata.

*“Non uno shift diretto dall'approccio “one size fit to all” alle personalised medicines, ma una “mass personalization”, ovvero trattamenti e interventi di prevenzione basati sui profili genetici di popolazioni ristrette, ma significative”*

Michael Leavitt - Secretary of United States Department of Health and Human Services

# La ricerca traslazionale: legame tra ricerca regolatoria e progresso medico

Le principali scoperte in medicina sono derivano da ricerca finanziata con fondi pubblici



I medicinali più innovativi sono sviluppati dalla ricerca privata

**Investimento virtuoso tra pubblico e privato per colmare la scarsa conoscenza dei meccanismi di azione delle malattie che ancora oggi costituiscono un bisogno medico non soddisfatto**



Agenzia Italiana del Farmaco

REGISTRATI

NORMATIVA

FAQ

INFORMAZIONI ed AGGIORNAMENTI **New**

HELP

### Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

- Afinitor
- Alimta
- Atriance
- Avastin
- Erbitux
- Iressa
- MabThera +648
- Mepact
- Nexavar
- Revlimid
- Revlimid 648
- Sutent
- Sprycel
- Tarceva
- Tasigna
- Thalidomide Celgene
- Torisel
- Tyverb
- Vectibix
- Velcade
- Vidaza
- Yondelis
- Zevalin

Con specifiche Determinazioni dell'AIFA pubblicate in varie Gazzette Ufficiali, l'utilizzo di alcuni farmaci oncologici richiede la compilazione di schede di raccolta dati al fine di garantire l'appropriatezza d'uso degli stessi.

AIOM e SIFO supportano tale iniziativa e invitano i rispettivi soci ad adoperarsi affinché la raccolta delle schede sia fatta al meglio e per il tempo necessario, allo scopo di consentire da una parte la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci e dall'altra di produrre dati sul loro uso nella pratica clinica, che potranno in alcuni casi essere utili ad integrare le conoscenze emerse dalle sperimentazioni condotte a fini regolatori. Inoltre, la realizzazione da parte di AIFA di un sistema informatico semplice ed efficace, oltre che ridurre al minimo l'impegno richiesto per la compilazione delle schede costituisce elemento per una fattiva collaborazione tra Istituzioni e Società Scientifiche. Tale collaborazione va vista con grande interesse, in un periodo in cui è necessario individuare le soluzioni che aiutino a trattare gli ammalati di cancro sempre al meglio.

**Informativa su Avastin® (bevacizumab)**

**Informativa su Sutent® (sunitinib)**

### Arruolamento chiuso (solo aggiornamento dati):

- Eloxatin (adiuv.)
- Foscan
- Kepivance
- Emend
- Gliadel
- Faslodex
- Herceptin (adiuv.)

LE  
POTENZIALITÀ  
DEI REGISTRI  
AIFA NELLA  
RICERCA  
TRASLAZIONALE



# L'uso dei Registri AIFA

Ricerca e  
sviluppo clinico

Assessment

Definizione di  
prezzo e  
rimborsabilità

Rimborsabilità  
condizionata

**Trasferimento della ricerca biomedica nello  
sviluppo di farmaci**

**CHMP/AIFA**

**Approvazione**

**Registri**

Cost Sharing

Risk Sharing

Payment by Results

**Accesso al farmaco da parte del paziente**

# I Registri di monitoraggio come strumenti per la ricerca



## Il dibattito sull'innovazione

**Diritto dell'individuo  
ad avere accesso  
alle nuove terapie,  
tecnologie e test  
diagnostici**

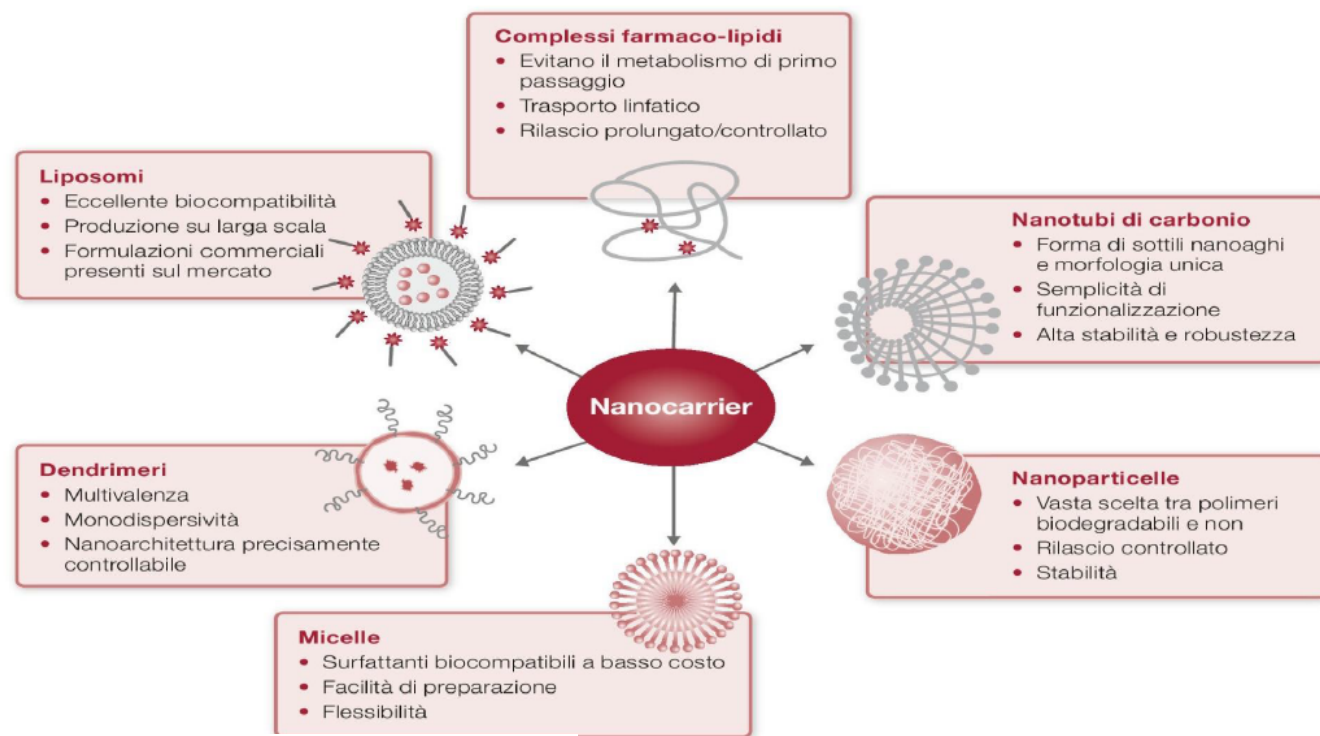


**Ottimizzazione  
delle risorse**

- **Iniziative internazionali (EU/USA) con l'obiettivo di "modernizzare" lo sviluppo del farmaco incorporando gli sviluppi del progresso scientifico (genomica, proteomica, imaging technologies) e promuovendo le public private partnerships e consorzi per accelerare la ricerca e colmare i bisogni di salute**

# COME SONO CAMBIATI I FARMACI

## TIPOLOGIE DI NANOVETTORI UTILIZZATI IN NANOFARMACOLOGIA



Esempi di nanofarmaci approvati dall'agenzia americana FDA (Food and Drug Administration) per l'utilizzo terapeutico

Farmaco/Principio attivo	Caratteristiche	Condizioni cliniche
Certalizomab	Frammenti anticorpali peghilati	Artrite reumatoide e psoriatca
Paclitaxel (Nab-paclitaxel)	Nanoparticelle proteiche	Tumore al pancreas e alla mammella
Estradiolo	Micelle	Menopausa
Anfotericina B	Liposomi	Infezioni da funghi e protozoi
Morfina solfato	Liposomi	Analgesia postoperatoria
Vincristina	Liposomi	Leucemia linfoblastica acuta

## CAMBIAMENTI DEL PERCORSO DI RICERCA DI NUOVI FARMACI

PERIODO	DISCIPLINA SCIENTIFICA E TECNOLOGICA	ESEMPIO DI FARMACO
ANNI '40-'60	Estrazione Prodotti Naturali. Chimica Farmaceutica. Biochimica Sintesi di derivati del principio attivo	Antibiotici, Antistaminici, Curari sint., Anestetici locali, Daunomicina, Azatioprina, L-DOPA, Antipsicotici, <b>Diazepam, Talidomide</b>
Anni '70	Chimica farmaceutica dei recettori, Farmacologia dei recettori, Farmacologia dei canali ionici	Antagonisti e agonisti beta adrenergici, Antistaminici H2, antagonisti 5-HT3, calcio antagonisti
Anni '80	Biologia molecolare, farmaci dalle biotecnologie Identificazione di nuovi target molecolari.	<b>Insulina</b> , Interferoni, Ormone della crescita, alteplase, eritropoietina, Anticorpi monoclonali
Anni '90	Chimica combinatoriale, Chimica delle proteine, Sequenziamento genoma e bioinformatica, <i>genomics, screening</i> altamente automatizzato (HTS, screening di 100.000 composti al giorno)	Terapia genica. Oligonucleotidi antisense (fomivirsen nella rinite da CMV). Inibitori delle proteasi
2000	Chimica delle proteine, funzioni e proprietà delle proteine ( <i>proteomics</i> ), Genotipo pazienti ( <i>pharmacogenomics</i> ). Targeted therapy	Anticorpi monoclonali in oncologia. Inibitori delle tirosine chinasi (Imatinib nella LMC)
2010	Nanotecnologie. Farmaci da RNA. Medicina personalizzata. Automazione diffusa nel processo di ricerca.	microRNA,



Tra le discipline che mirano a identificare una variabilità nella risposta ai farmaci sulla base delle caratteristiche genetiche degli individui vi sono:

■ FARMACOGENOMICA

■ FARMACOGENETICA



La **farmacogenomica** si riferisce allo **studio di geni che modulano la risposta farmacologica**



è soprattutto **finalizzata alla ricerca e identificazione di nuovi bersagli terapeutici**, allo **sviluppo di farmaci** e allo studio della risposta ad essi correlata.

La **farmacogenetica** è un sotto-insieme della farmacogenomica, definita come **l'influenza di variazioni nella sequenza del DNA sulla risposta al farmaco**



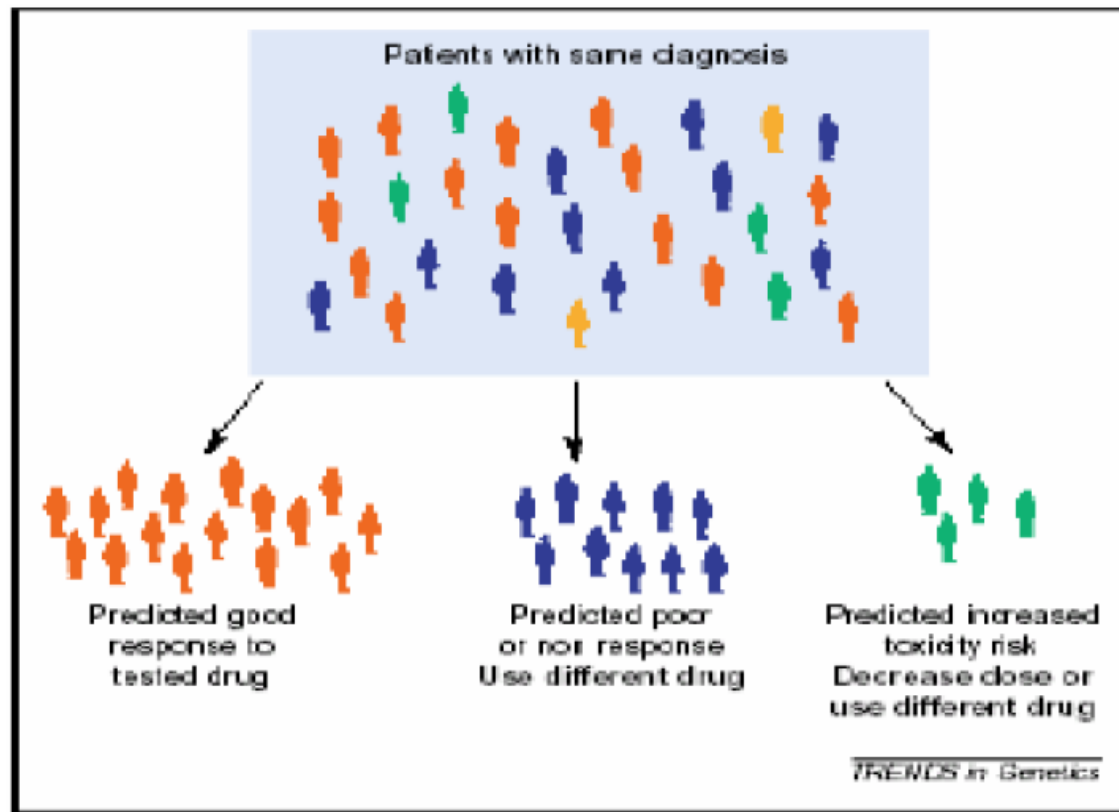
**studia la variabilità di risposta a un farmaco dovuta a fattori genetici** allo scopo di correlarla a:

- dosaggio farmacologico
- rischio di interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti
- tossicità dei farmaci.

# Farmacogenetica

---

La farmacogenetica si occupa dello studio delle basi genetiche nella variabilità di risposta ai farmaci

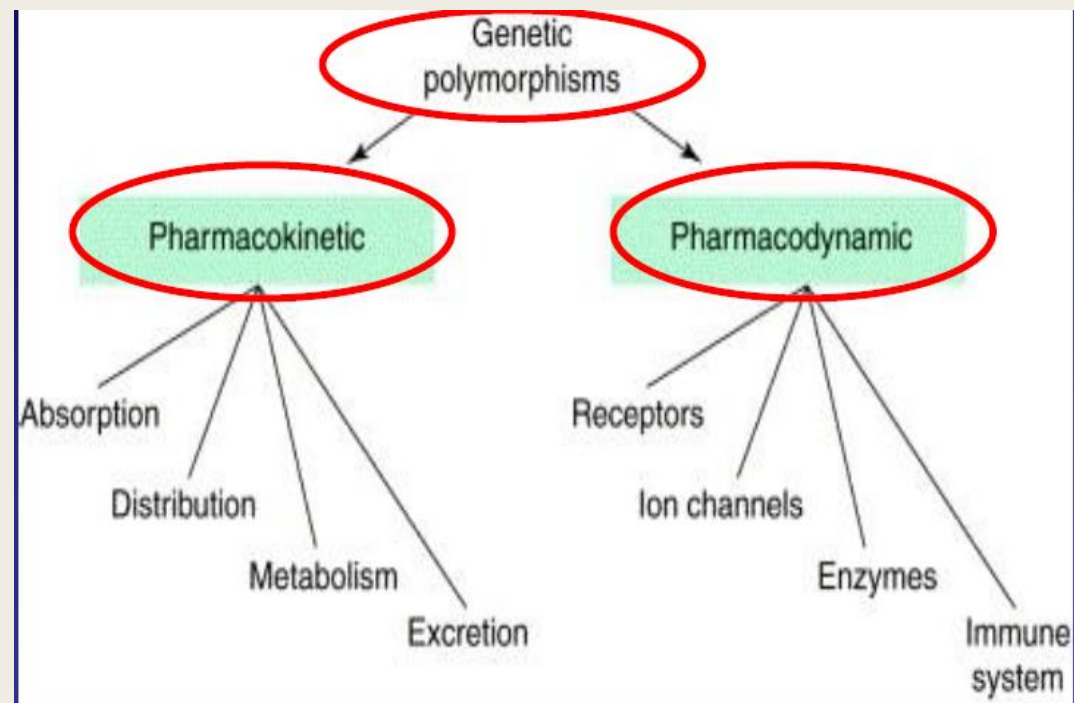


# FARMACOGENETICA

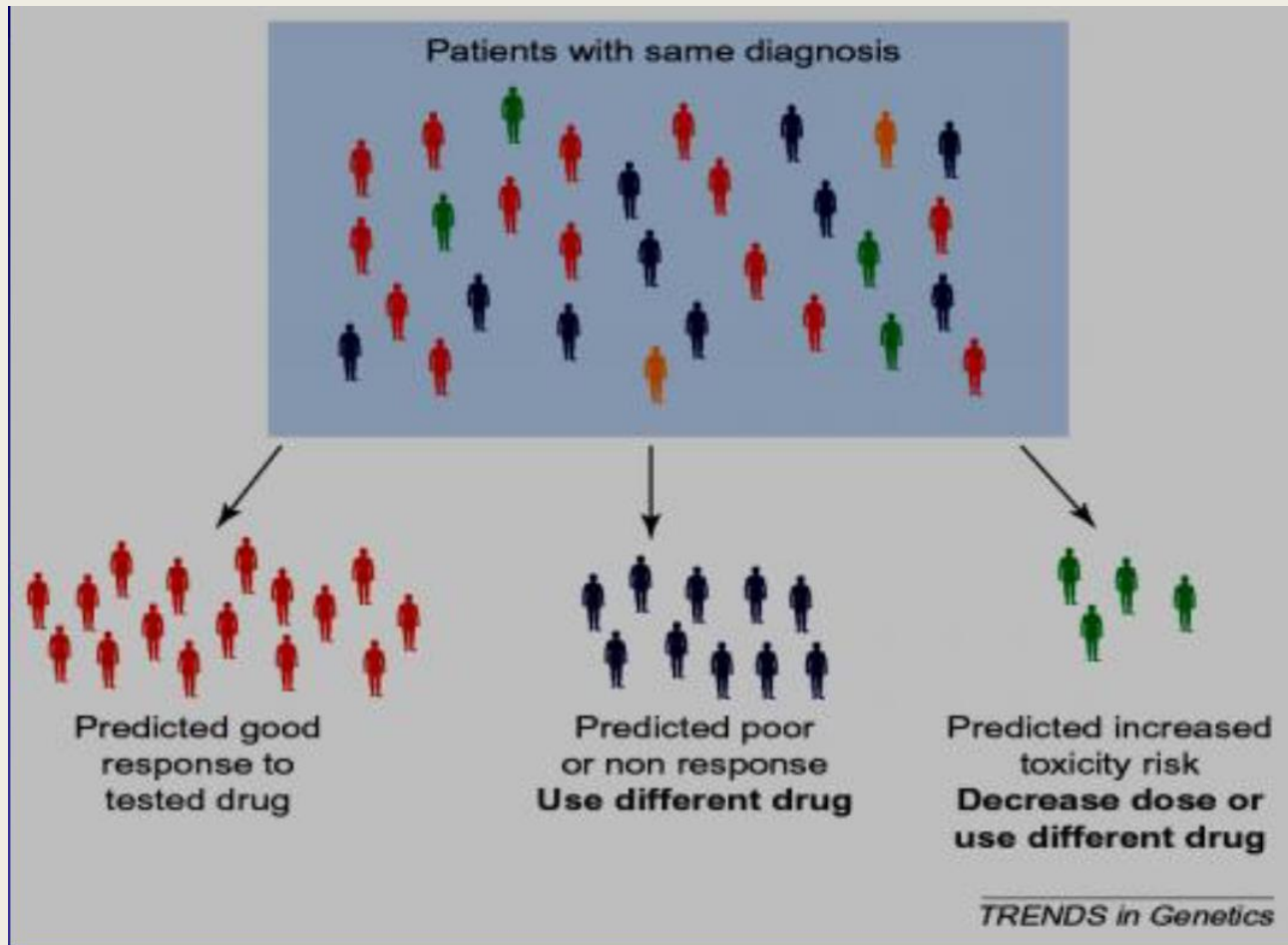


- Il termine farmacogenetica è stato utilizzato per la prima volta nel 1959 da Friedrich Vogel che lo definì come “Lo studio del ruolo dei geni nella risposta ai farmaci”.
- La farmacogenetica degli enzimi farmaco-metabolizzanti è il campo più studiato per il ruolo che assumono nella comparsa di ADR.
- Gli studi effettuati evidenziano che circa il 90% dei metabolizzatori deboli mostra un genotipo in accordo con il fenotipo.
- I polimorfismi genetici più noti e “antichi” sono relativi ai geni del G6PD e della N-acetiltransferasi. Maggiore importanza clinica stanno assumendo quelli legati al citocromo P450.

I processi di farmacocinetica e farmacodinamica sono regolati da numerose proteine deputate al trasporto e al metabolismo dei farmaci o coinvolte nel loro meccanismo di azione. Ciascuna di tali proteine è codificata da geni diversi. Mutazioni dei geni che codificano per enzimi e/o recettori possono determinare l'espressione di prodotti genici con attività metabolica differente o a recettori con diversa affinità per il farmaco, modificando la risposta farmacologica di un individuo.





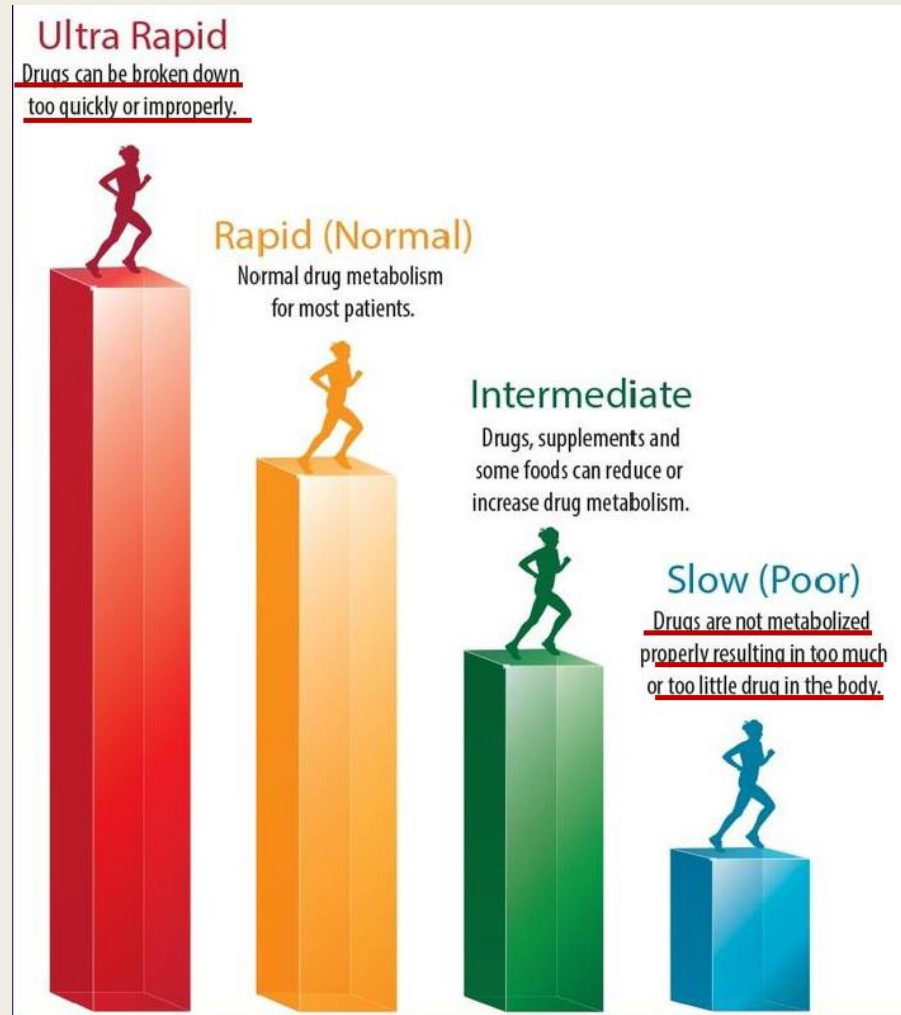


# POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE

# SNP responsabili del metabolismo dei farmaci

- In base al grado di attività degli isoenzimi del CYP450, nella popolazione è possibile distinguere 4 fenotipi:
- i lenti metabolizzatori;
- gli intermedi;
- i rapidi;
- gli ultrarapidi;

I metabolizzatori lenti o ultrarapidi necessitano di differenti dosaggi di farmaco o addirittura di un differente farmaco rispetto ai metabolizzatori rapidi e intermedi.





COSA PROVOCANO  
QUESTE  
MODIFICAZIONI?

# POLIMORFISMI CHE MODIFICANO LA FARMACOCINE TICA DI UN FARMACO

Gene product	Drug	Drug action linked to minor allele
<b>Drug disposition</b>		
CYP2C9	Warfarin Phenytoin Tolbutamide	Reduced anticoagulant effect Increased toxicity Lower dose requirement
CYP2C19	Omeprazole Mephenytoin	Enhanced cure rate of <i>Helicobacter pylori</i> Increased adverse effects
CYP2D6	Codeine  Propranolol, timolol, metoprolol, carvedilol Desipramine and other tricyclics Debrisoquine Propafenone	Decreased analgesia (poor metabolizer) Euphoria, nausea (hyperextensive metabolizer) Augmented $\beta$ -blockade (poor metabolizer)  Variable antidepressant effect Excessive hypotension Enhanced $\beta$ -blockade
CYP3A5	Many	Variably expressed; function not yet established
P-glycoprotein	Digoxin	Altered blood level and effect
N-acetyl transferase	Procainamide, hydralazine  Isoniazid	Slow acetylators; increased risk of the lupus syndrome Slow acetylators; increased risk of hepatotoxicity
Thiopurine methyltransferase	6-mercaptopurine, azathioprine	Bone marrow aplasia (poor metabolizers) Suboptimal therapeutic response (rapid metabolizers)
Pseudocholinesterase	Succinylcholine	Prolonged apnoea
UDP-glucuronosyl-transferase	Irinotecan	Enhanced toxicity



# II CYP2D6

Responsabile del metabolismo di circa il 25% dei farmaci in commercio, presenta numerose varianti (attualmente ne sono state identificate almeno 68). **Variazioni genetiche nei livelli di espressione o funzione del 2D6 causano effetti profondi sulla efficacia e sulla tossicità di questi farmaci.**

*Tabella 2 Esempi di farmaci metabolizzati dall'attività dell'enzima CYP2D6.*

anti-arythmic drugs	propafeneon, encainide, flecainide, mexiteline
beta-blockers	alprenolol, metoprolol, propanolol
antipsychotics	perphenazine, thioridazine, flufenazine, haloperidol, zuclopentixol, risperidon
antidepressants	nortriptyline, desipramine, fluoxetine, paroxetine, sertralin, mianserin, maprotiline, imipramine, amitryptiline, clomipramine
analgetics	codeine

Per tale enzima, è stato dimostrato che:

- i **metabolizzatori lenti** costituiscono il 7-10% della popolazione;
- I **metabolizzatori intermedi** costituiscono il 35% della popolazione;
- I **metabolizzatori rapidi** rappresentano circa il 48% della popolazione;
- I **metabolizzatori ultra rapidi** costituiscono il 7% della popolazione.





Consequences



Drug Safety and Availability

Counterfeit Drugs

Drug Alerts and Statements

**FDA Drug Safety Communication: Safety review update of codeine use in children; new Boxed Warning and Contraindication on use after tonsillectomy and/or adenoidectomy**

**Additional Information for Health Care Professionals**

- Deaths have occurred in children with obstructive sleep apnea who received codeine following tonsillectomy and/or adenoidectomy and had evidence of being ultra-rapid metabolizers of codeine due to a cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) polymorphism. These children may be particularly sensitive to the respiratory depressant effects of codeine that has been rapidly metabolized to morphine.

NEL FEBBRAIO 2013 LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION HA EMANATO UN BOXED WARNING PER CONTROINDICARE L'USO DELLA CODEINA IN BAMBINI CON PARTICOLARI ISOFORME DEL CYP2D6 PER L'AUMENTATO RISCHIO DI APNEA INDOTTA DALLA MORFINA, UNO DEI PRINCIPALI METABOLITI DELLA CODEINA.

# **Comunicato stampa dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in merito alla raccomandazione, emanata dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), di limitare l'uso di codeina per alleviare il dolore nei bambini.**

- In data 14/06/2013, l'AIFA ha diramato un comunicato riguardante la raccomandazione del PRAC sull'uso di codeina nella popolazione pediatrica, a seguito dell'insorgenza di reazioni avverse gravi e di decessi, conseguenti all'assunzione di codeina per il trattamento del dolore post-operatorio. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), su richiesta dell'agenzia regolatoria inglese, ha avviato il 3 ottobre 2012 una revisione su questa classe di farmaci ed, in particolare, il PRAC ha valutato tutti i dati disponibili sul rapporto rischio/beneficio di codeina quando usata per alleviare il dolore, compresi i dati di farmacocinetica, gli studi clinici, i dati post-marketing in Europa ed altri dati di letteratura. La codeina è un oppioide autorizzato come antitussivo e antidolorifico negli adulti e nei bambini; viene trasformata dal CYP2D6 in morfina, che successivamente è metabolizzata dall'UDP glucuronosiltransferasi a morfina-6-glucuronide, metabolita dotato di attività farmacologica. Variazioni genetiche nell'espressione o funzione del CYP2D6 causano effetti profondi sull'efficacia e sulla tossicità di farmaci che, come la codeina, sono il substrato di questi enzimi. Pertanto, in base alla differente funzionalità del CYP2D6, si distinguono:
  - i metabolizzatori lenti che presentano una ridotta attività enzimatica del CYP2D6 e che potrebbero non beneficiare dell'effetto terapeutico atteso poiché incapaci di trasformare la codeina nel suo metabolita attivo morfina;
  - i metabolizzatori intermedi che possono richiedere, per conseguire un'azione terapeutica ottimale, un dosaggio farmacologico inferiore alla norma;
  - i metabolizzatori estesi e ultra-rapidi che presentano un'aumentata espressione dell'enzima CYP2D6, con conseguente maggiore conversione di codeina in morfina e, quindi, un aumentato rischio di effetti tossici clinicamente significativi da morfina.

Un case series, pubblicato nell'aprile 2012, ha riportato la comparsa di tre reazioni avverse gravi (2 decessi e un caso di depressione respiratoria) presentatesi in bambini dai 3 ai 5 anni di età che avevano ricevuto codeina in seguito a rimozione chirurgica delle tonsille o delle adenoidi. Le reazioni si sono presentate in bambini con caratteristiche di metabolizzatori ultra-rapidi (2 decessi) e metabolizzatori estesi (depressione respiratoria). L'associazione con le caratteristiche metaboliche dei soggetti è stata confermata dalle elevate concentrazioni plasmatiche di morfina, riscontrate dopo la morte, che erano notevolmente superiori al dosaggio terapeutico. La Food and Drug Administration (FDA), in risposta al case series, ha avviato tempestivamente una rivalutazione sulla sicurezza della codeina nella popolazione pediatrica, valutando le segnalazioni inviate alla FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS) dal 1969 al maggio 2012. Questa ricerca ha identificato 13 casi di reazioni avverse gravi (10 decessi e 3 casi di depressione respiratoria) in bambini metabolizzatori ultra-rapidi ed estesi, di età compresa tra i 21 mesi e i 9 anni, trattati con codeina in seguito ad adenotonsillectomia o per un'infezione del tratto respiratorio [1].

Un interessante dibattito del 2010, pubblicato su *Pediatric Anesthesia* [2], ha valutato i pro e i contro dell'uso di codeina nella popolazione pediatrica. In esso sono state evidenziate le più comuni reazioni avverse associate al farmaco (euforia, irrequietezza, nausea, vomito, sonnolenza, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria e costipazione) e, al tempo stesso, i motivi per i quali è possibile e raccomandabile evitare l'uso di morfina, tra i quali figurano:

- la ridotta efficacia analgesica della codeina dopo somministrazione orale o intramuscolare rispetto alla superiore analgesia ottenuta con la somministrazione endovena di morfina;
- l'elevato costo della codeina;
- la maggiore documentazione a favore delle somministrazioni rettale, orale, sottocutanea ed endovenosa di morfina rispetto alle stesse somministrazioni per la codeina;
- la mancanza di dati completi sulle caratteristiche farmacocinetiche della codeina;
- la mancanza di formulazioni per uso pediatrico con un'efficacia ragionevole;
- la comparsa di reazioni avverse (dolore nella sede di inoculo, ipotensione, edema polmonare, convulsioni e disturbi gastrointestinali) associate alla somministrazione di codeina.

Pertanto, al fine di minimizzare i rischi associati a codeina, il PRAC ha emanato una serie di raccomandazioni:

- la somministrazione di codeina dovrà essere effettuata solo per il trattamento acuto del dolore moderato in bambini al di sopra dei 12 anni e solo se non sostituibile con altri antidolorifici (paracetamolo, ibuprofene);
- non tutti i bambini che hanno subito asportazione delle tonsille o delle adenoidi (a causa di apnea ostruttiva nel sonno) dovranno essere trattati con codeina, poiché questi bambini sono i più suscettibili a problemi respiratori;
- il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della codeina dovrà riportare una avvertenza per i bambini con problemi respiratori.

Il PRAC ha, inoltre, esteso le raccomandazioni agli adulti, ma anche alle persone di tutte le età riconosciute come metabolizzatori ultra-rapidi e alle madri in allattamento. Le informazioni dei prodotti contenenti codeina dovranno, inoltre, includere specifiche raccomandazioni per gli operatori sanitari, per i pazienti e per chi fornisce loro assistenza.

Poiché la revisione riguarda solo i medicinali autorizzati a livello nazionale, la raccomandazione del PRAC sarà trasmessa ed esaminata dal Gruppo di coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate - Medicinali ad uso Umano (CMDh) nella riunione del 24-26 Giugno 2013, che adotterà una posizione definitiva.