

Crescente impatto della farmacogenomica sullo sviluppo dei farmaci e sull'uso personalizzato dei medicinali

Mario Eandi



Le conoscenze acquisite con lo studio del genoma umano hanno progressivamente condizionato le strategie di sviluppo di nuovi farmaci e, soprattutto negli ultimi anni, hanno favorito la nascita della medicina personalizzata. Alcune aziende farmaceutiche hanno indirizzato la ricerca di nuovi possibili target farmacologici partendo dall'analisi del genoma umano; ma, soprattutto, molte aziende hanno modificato la strategia di sviluppo preclinico e clinico dei nuovi farmaci testando quali determinanti genetiche siano in grado di condizionare il trasporto attivo, il metabolismo, l'affinità e l'attività recettoriale della molecola in sviluppo. Questa nuova strategia, supportata e incoraggiata dalle principali agenzie regolatorie internazionali (FDA ed EMEA), mediante la messa a punto di nuove linee guida e raccomandazioni, nonché di specifici programmi di incentivazione, ha contribuito alla sostanziale affermazione della farmacogenetica e della farmacogenomica come discipline scientifiche destinate ad avere un progressivo impatto sulla disponibilità di nuovi farmaci, sulle modalità di cura di molte malattie e sui relativi costi sanitari.

L'adozione della medicina personalizzata presuppone l'effettuazione di specifici test diagnostici per rilevare nel singolo paziente i caratteri del genotipo o del fenotipo correlati con l'efficacia e/o la tollerabilità del farmaco da utilizzare. Questo fatto ha dato un forte impulso allo sviluppo di nuovi biomarcatori e alla messa a punto di *devices* diagnostici (come *microarrays* per il CYP2D6 e 2C19), nonché alla nascita di un crescente numero di aziende di diagnostici dedicati a questo campo di applicazioni.

I test farmacogenetici rappresentano un costo aggiuntivo, generalmente rilevante, destinato ad aumentare con il progressivo affermarsi della medicina personalizzata e a gravare sui bilanci, ormai al limite della sostenibilità, dei Sistemi Sanitari Nazionali (SSN). I costi aggiuntivi dei test farmacogenetici dovrebbero essere facilmente ammortizzati dai risparmi indotti in virtù della possibilità di selezionare i pazienti *responders*, dalla diminuzione delle reazioni avverse gravi e dall'ottimizzazione delle posologie. La messa a punto di nuovi test farmacogenetici e di nuovi biomarcatori, nonché la necessità di dimostrare la loro utilità

per migliorare gli outcome terapeutici di determinati farmaci, rappresentano costi aggiuntivi della ricerca e sviluppo a carico delle aziende farmaceutiche e in parte della società, che in qualche misura finanzia la ricerca applicata alla medicina. Inoltre, le case farmaceutiche, abituate a fare grandi profitti con prodotti blockbuster indirizzati a patologie comuni, hanno difficoltà ad accettare il drastico cambiamento di strategia imposto dalla medicina personalizzata che porta a sviluppare nuovi prodotti di nicchia utilizzabili solo da strati selezionati di pazienti. La contropartita inevitabile è l'aumento del prezzo dei nuovi medicinali indicati per un numero limitato di pazienti e talvolta inclusi nella lista degli *orphan drugs* [1-4].

Lo sviluppo della farmacogenomica è risultato importante per salvare dal fallimento alcuni progetti di nuovi farmaci che avevano dimostrato un'utilità trascurabile nel corso degli studi registrativi [2]. Un recente caso emblematico è quello di panitumumab (Vectibix® di Amgen), un anticorpo monoclonale ad attività anti-EGFR, studiato in seconda linea nei pazienti affetti da carcinoma del colon metastatizzato EGFR-positivi. Lo studio pivotale, utilizzato per la domanda di AIC all'EMA, aveva dimostrato un'efficacia terapeutica soltanto in circa il 10% dei pazienti inclusi: sulla base di tali dati l'agenzia europea aveva negato la registrazione del prodotto. Questo risultato ha fatto accelerare gli studi che cercavano di dimostrare come la mancata risposta al blocco dell'EGFR, da parte di farmaci come cetuximab e panitumumab, potesse dipendere da una mutazione nel gene che esprime la proteina KRAS, un importante fattore della catena di trasduzione del segnale EGFR: la mutazione comporta un'attivazione permanente della catena di trasduzione, che rende inutile il blocco del recettore dell'EGFR. I pazienti inclusi nello studio pivotale del panitumumab sono stati riesaminati retrospettivamente utilizzando un test appositamente sviluppato per rilevare le mutazioni del gene KRAS: questo nuovo studio ha dimostrato la correlazione tra assenza di mutazioni nel gene KRAS e la risposta terapeutica positiva a panitumumab. In seguito a questi nuovi risultati l'EMA ha concesso l'AIC a Vectibix® come monoterapia in terza linea, dopo fallimento della chemioterapia, nei soggetti con

carcinoma del colon metastatizzato che contemporaneamente esprimano EGFR e presentino il gene KRAS non mutato [2].

L'effettuazione preventiva di test farmacogenetici per selezionare quali pazienti trattare è attualmente obbligatoria solo per un numero molto limitato di farmaci ed è raccomandata, ma non obbligatoria, per una manciata di altri medicinali oggi in commercio; le informazioni finora acquisite circa i determinanti genetici della farmacocinetica e della farmacodinamica di molti medicinali hanno comportato soltanto l'inserimento, nelle schede tecniche di registrazione, di avvertenze o di informazioni scientifiche utili per guidare meglio la gestione terapeutica del paziente. Negli ultimi anni è risultata sempre più evidente la necessità di attuare studi clinici per dimostrare l'utilità pratica della tipizzazione farmacogenomica dei pazienti e per stimarne l'impatto sugli outcome sanitari ed economici. Questo tipo di ricerche ha riguardato principalmente diversi chemioterapici antitumorali, antivirali anti-HIV, antidepressivi SSRI e triciclici, farmaci cardiovascolari, neurologici, immunodepressivi. Tra i risultati più recenti notevoli sono, a nostro

avviso, quelli riguardanti i chemioterapici tamoxifen [5-7] e irinotecan [8,9], l'anticoagulante orale warfarin [10-12] e l'antiaggregante clopidogrel [13,14]. I risultati di questi studi pongono le premesse per una definitiva affermazione della medicina personalizzata basata sui test farmacogenetici.

Tuttavia, manca ancora una robusta valutazione dell'impatto economico sul SSN e sulla società di tale preannunciata rivoluzione tecnologica, che rischia di avere come fattore determinante interessi di mercato, piuttosto che obiettivi di maggiore efficacia ed efficienza terapeutica. Alcuni autori hanno indicato la necessità di sottoporre l'utilizzo della farmacogenomica a un processo di verifica farmacoeconomica basata sulla valutazione critica e comparata del costo di malattia, del costo dei test farmacogenetici, della performance dei test in termini di sensibilità e specificità, del costo dei farmaci, dei benefici del trattamento mirato in base alla farmacogenetica in confronto con il trattamento empirico.

Un campo di sicuro interesse della farmacoeconomia del prossimo futuro sarà, dunque, certamente quello della farmacogenomica [3,4].

BIBLIOGRAFIA

1. Phillips KA, Van Bebber SL. Measuring the value of pharmacogenomics. *Nature Rev Drug Disc* 2005; 4: 500-9
2. Allison M. Is personalized medicine finally arriving? *Nature Biotech* 2008; 26: 509-17
3. Deverka PA, McLeod HL. Harnessing economic drivers for successful clinical implementation of pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 191-3
4. Wu AC, Fuhlbrigge AL. Economic evaluation of pharmacogenetic tests. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 272-4
5. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM et al. Breast Cancer Treatment Outcome With Adjuvant Tamoxifen Relative to Patient CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5187-93
6. Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, Sook Lee E, Jang IJ, Ro J. Clinical Implications of CYP2D6 Genotypes Predictive of Tamoxifen Pharmacokinetics in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3837-45
7. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 160-6
8. Hoskins JM, Marcuello E, Altes A, Marsh S, Maxwell T, Van Booven DJ et al. Irinotecan pharmacogenetics: influence of pharmacodynamic genes. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1788-96
9. Rosner GL, Panetta JC, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetic pathway analysis of irinotecan. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 393-402
10. LJ Lesko. The critical path of warfarin dosing: finding an optimal dosing strategy using pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 301-3
11. Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 326-31
12. Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, Watson MS, Flockhart DA, Gage B et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 2008; 10: 139-50
13. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2008 [Epub ahead of print]
14. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 [Epub ahead of print]