

La farmacologia oncologica: spunti per una collaborazione

Il gruppo SIF di Farmacologia Oncologica: presentazione e attività

Teresita Mazzei

Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia

Dipartimento di Scienze della Salute

Università degli Studi di Firenze



Nascita del gruppo: 15 Febbraio 2012

Iscritti: 66

Sedi:

- Seconda Università di Napoli
- Seconda Università di Salerno
- Università del Piemonte Orientale
- Università della Calabria
- Università dell'Insubria
- Università di Bologna
- Università di Brescia
- Università di Ferrara
- Università di Firenze
- Università di Genova
- Università di Messina
- Università di Milano
- Università di Napoli Federico II
- Università di Palermo
- Università di Perugia
- Università di Pisa
- Università di Roma Campus Biomedico
- Università di Roma Tor Vergata
- Università di Siena
- Università di Torino
- Università di Trieste
- AO 18 Rovigo
- AO Sacco, Milano
- Aptuit Srl Verona
- IRCCS CRO Aviano, PN
- IRCCS CROB, Rionero in Vulture , PZ



Promotori del GdL

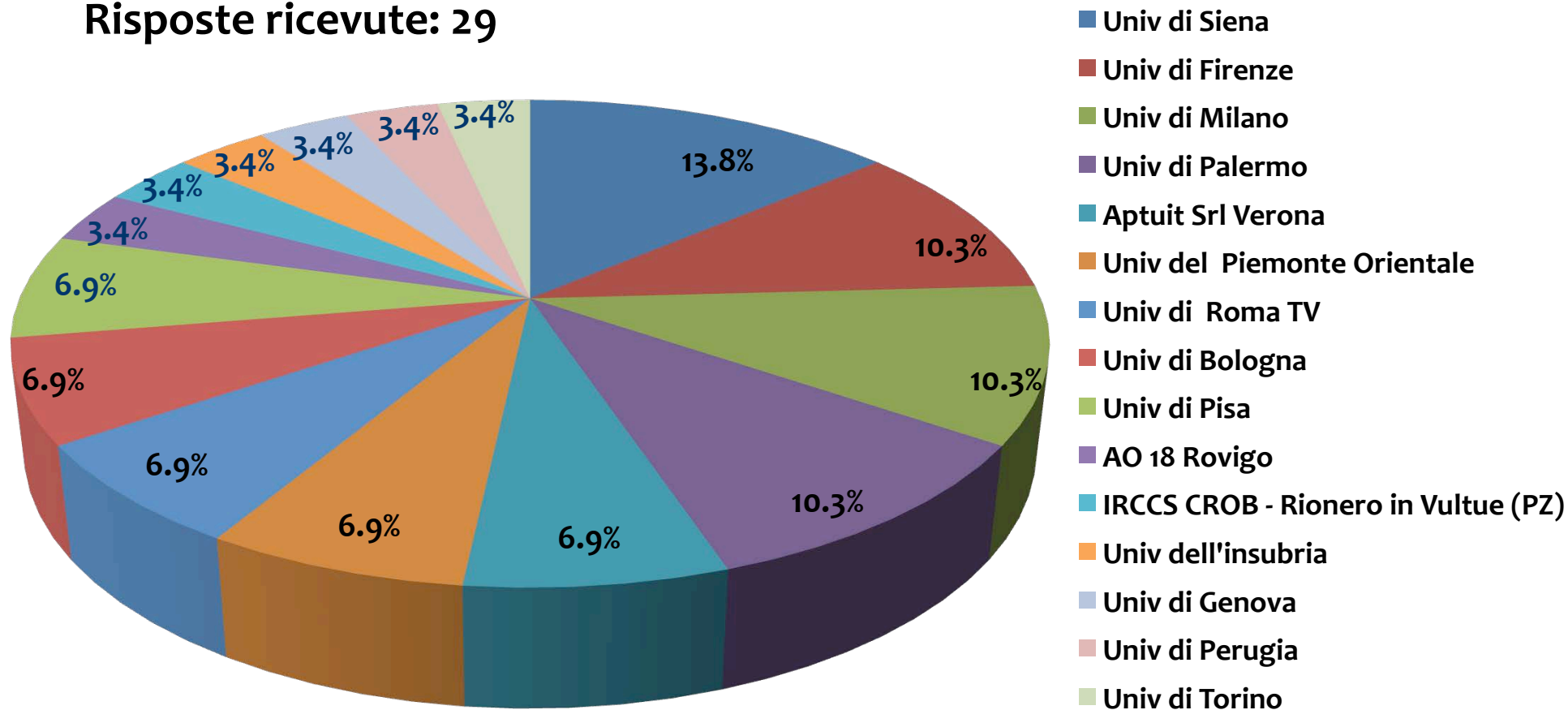


Scopi

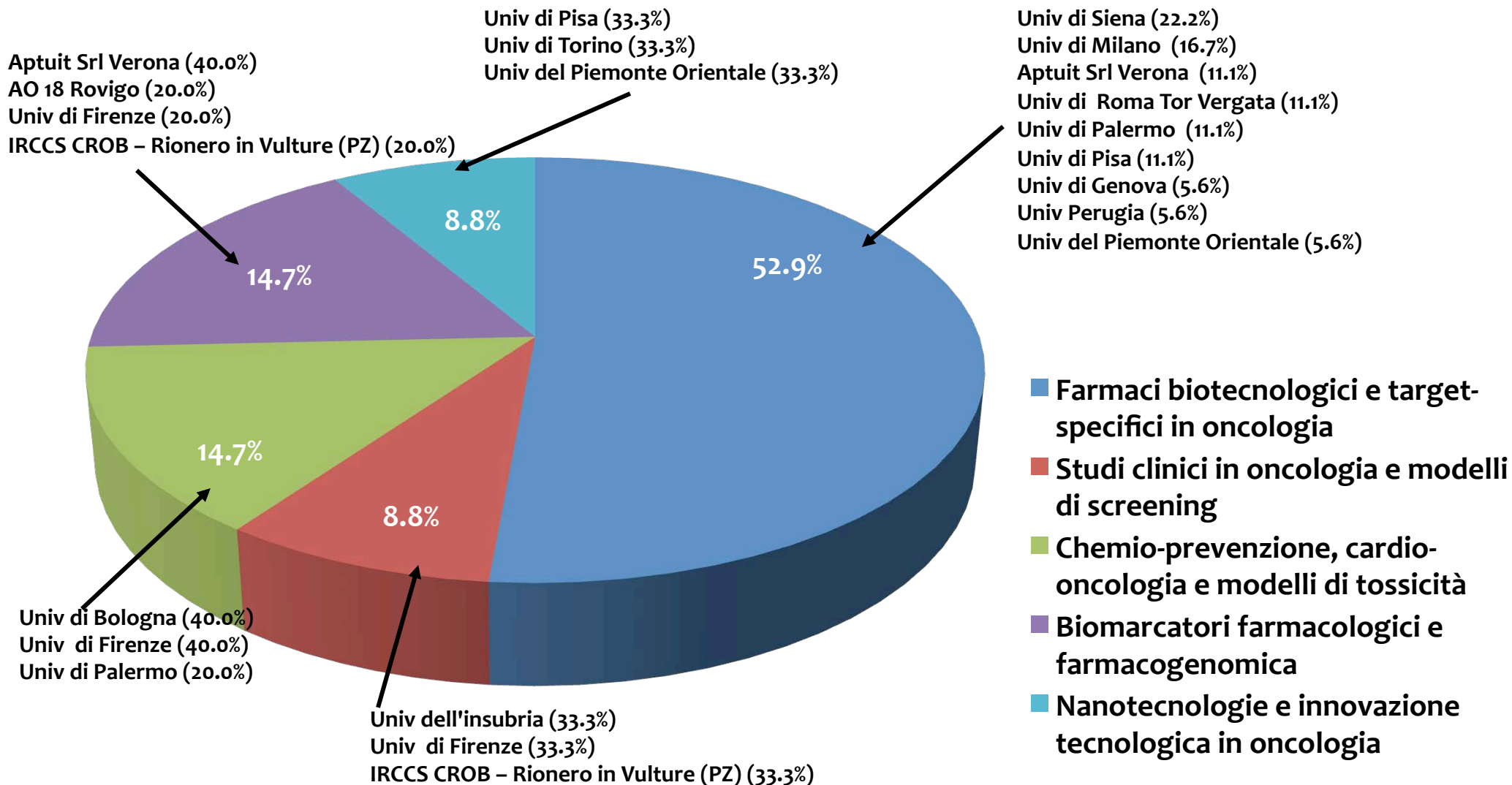
- **Offrire il contributo delle conoscenze farmacologiche e della professionalità dei farmacologi alla ricerca oncologica ed al Sistema Sanitario Nazionale**

Questionario

Risposte ricevute: 29



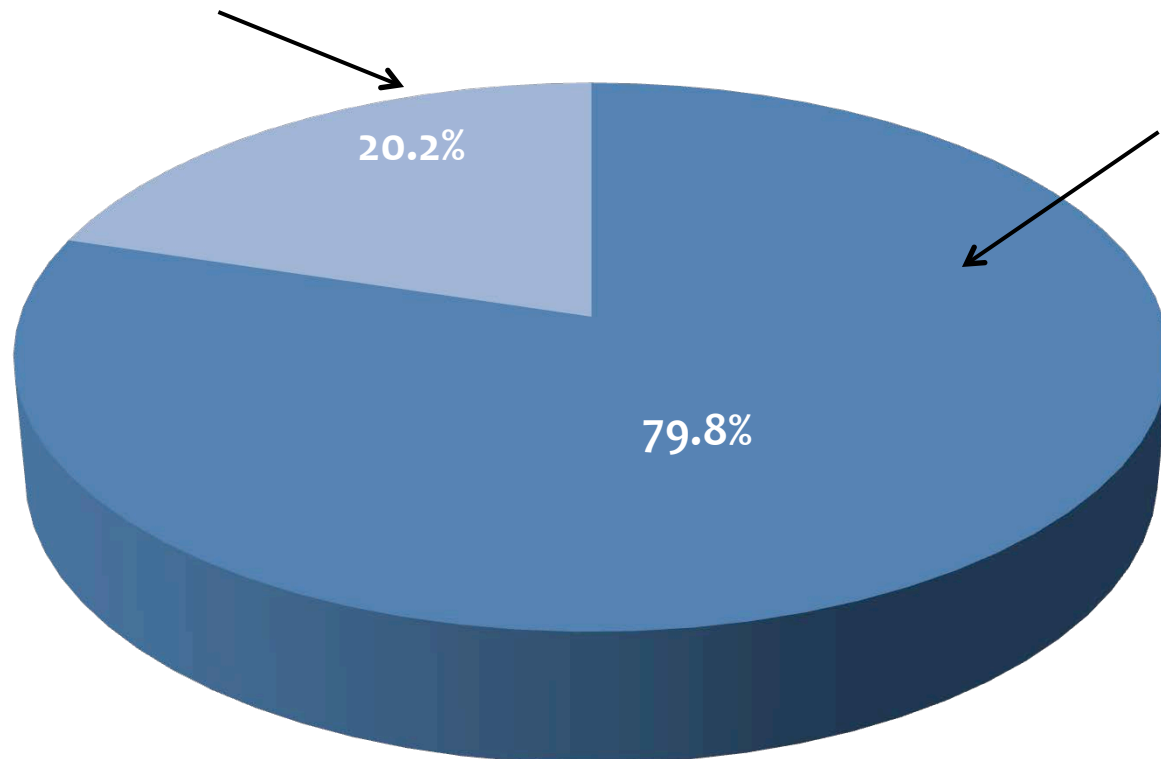
Aree Tematiche del GdL in Farmacologia Oncologica di interesse



Linee di ricerca personale collocazione clinica o preclinica

AO 18 Rovigo
Univ di Pisa
Univ di Firenze
Univ di Palermo
Univ dell'Insubria
IRCCS CROB – Rionero in Vulture (PZ)

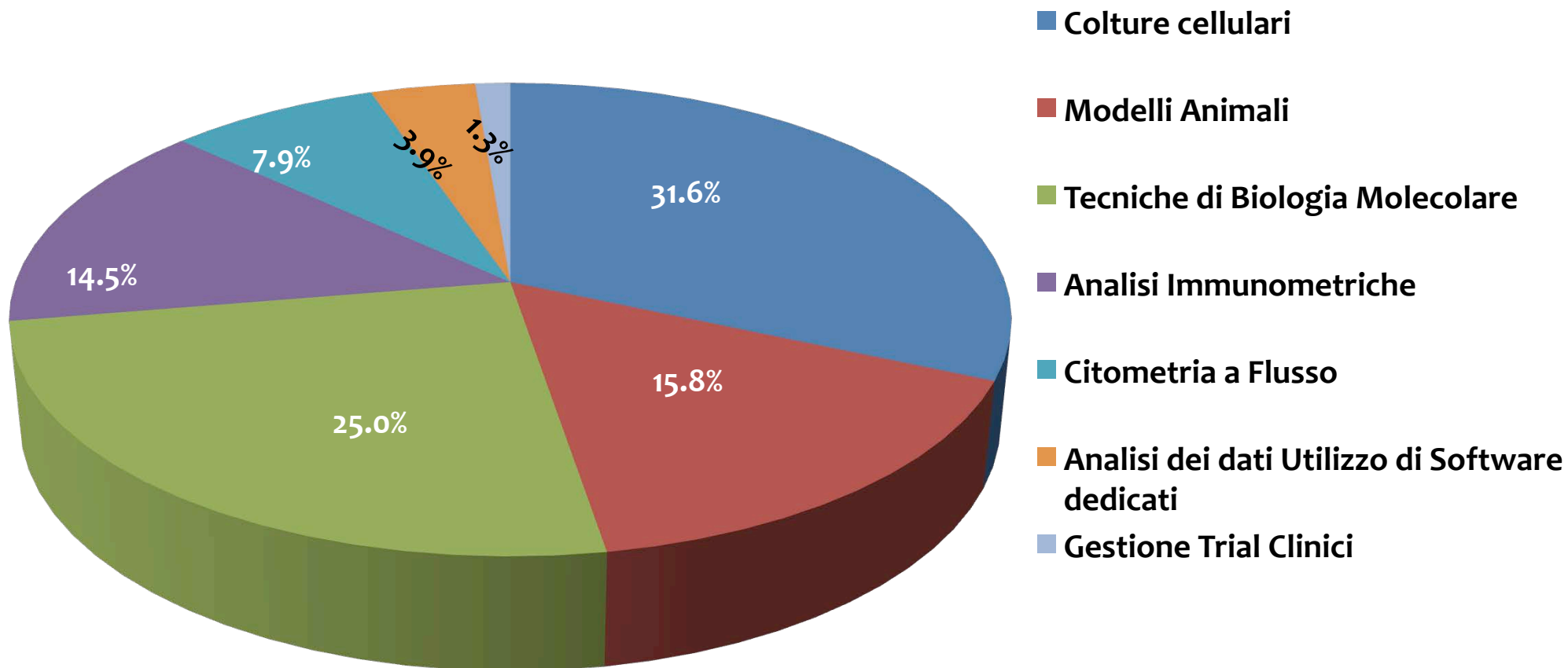
Univ di Siena
Univ di Palermo
Univ di Roma Tor Vergata
Aptuit Srl Verona
Univ di Firenze
Univ di Milano
Univ di Pisa
Univ del Piemonte Orientale
Univ di Bologna
Univ di Genova
Univ di Torino
Univ di Perugia
IRCCS CROB – Rionero in Vulture (PZ)



■ Area Preclinica

■ Area Clinica

Expertise applicate nella ricerca



Attività realizzate



I Convegno Gruppo di Lavoro Farmacologia Oncologica SIF
Convegno Monotematico 2012

LA FARMACOLOGIA ONCOLOGICA TRA INNOVAZIONE ED EVIDENZA CLINICA

Auditorium Centro Didattico Le Scotte - Siena, 30 Novembre-1 Dicembre 2012

Comitato organizzatore

R. Danesi (Pisa),
T. Mazzei (Firenze)
E. Mini (Firenze)
G. Minotti (Roma)
G. Toffoli (Aviano)
M. Ziche (Siena), *presidente*

Segreteria Scientifica

S. Donnini (sandra.donnini@unisi.it)
L. Morbidelli, S. Nobili, A. Di Paolo, G. Bocci



Con il patrocinio di



AIOM, Associazione Italiana Oncologia Medica
SIE, Società Italiana di Ematologia
CIPOMO, Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri

È stato richiesto il patrocinio a SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera)

Per informazioni e iscrizioni

www.unisi.it/eventi/sif2012

Venerdì 30 Novembre 2012

9.00 Saluti ai partecipanti e introduzione

9:30 Il progresso della terapia. Le tappe rilevanti dell'innovazione in oncologia

Moderatori: **G. Altavilla** (Univ. Messina – AIOM), **T. Mazzei** (Univ. Firenze - SIF), **F. Pane** (Univ. Napoli - SIE)

Il punto di vista del farmacologo **E. Mini** (Univ. Firenze - SIF)

Il punto di vista dell'oncologo **G. Altavilla** (Univ. Messina - AIOM)

Il punto di vista dell'ematologo **P.L. Zinzani** (Univ. Bologna - SIE)

Discussione

11:20 Le sfide dell'innovazione: evidenze cliniche

Moderatori: **M. Clerico** (Polo Oncologico Biella, CIPOMO), **R. Danesi** (Univ. Pisa - SIF), **G. Toffoli** (Centro Oncologico Aviano - SIF)

Nuove strategie per il melanoma metastatico **M. Maio** (AOU Siena)

Dove ci stanno portando i biomarcatori? **G. Toffoli** (Centro Oncologico Aviano - SIF)

Farmaci innovativi e tossicità: cosa cambia? **G. Minotti** (Univ. Campus Biomedico Roma - SIF)

Tavola Rotonda: Innovazione in oncologia: le proposte delle Istituzioni, della clinica e della ricerca

G. Altavilla, P.L. Canonico, M. Clerico, L. Giorni, F. Pane

14.30 Il GdL Farmacologia Oncologica si presenta con i giovani

Moderatori: **R. Danesi** (Univ. Pisa - SIF), **S. Donnini** (Univ. Siena - SIF), **G. Francini** (Univ. Siena), **L. Luzzatto** (Firenze, ITT)

Comunicazioni orali

17.30-18.30 Assemblea del GdL Farmacologia Oncologica

Evento accreditato per Biologi, Farmacisti, Medici Chirurghi, Formatori Professionali: crediti ECM: 4,5

Saranno accettate le prime 150 iscrizioni.

L'iscrizione all'evento è gratuita



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Sabato 1 Dicembre 2012

8.30 Le sfide dell'innovazione: la governance

Moderatori: **L. Giorni** (Firenze - Regione Toscana) **A. Messori** (AOU Firenze - SIFO)
F. Rossi (II Univ. Napoli - SIF)

Come valutare l'innovazione: il punto di vista di AIFA **S. Pecorelli** (Univ. Brescia, Presidente AIFA), **P. Siviero** (Responsabile Area Strategie e Politiche del Farmaco, AIFA)
Governance della spesa farmaceutica in oncologia **N.C. Salerno** (Fondazione CERM, Roma)

9.30 Le sfide dell'innovazione: ricerca, sperimentazione, personalizzazione

Moderatori: **E. Mini** (Univ. Firenze - SIF), **G. Minotti** (Univ. Campus Biomedico Roma - SIF), **C. Riccardi** (Univ. Perugia - SIF)

Come proporre una ricerca che generi innovazione e benefici per la comunità
R. Danesi (Univ. Pisa, SIF)

Come interpretare uno studio clinico **G. Pappagallo** (Azienda ULSS13, Mirano-VE)
Terapia personalizzata in oncologia: differenze di genere **M. Ziche** (Univ. Siena, SIF)
Discussione

11.20 Il GdL Farmacologia Oncologica si presenta con i giovani

Moderatori: **E. Mini** (Univ. Firenze - SIF), **G. Minotti** (Univ. Campus Biomedico Roma - SIF), **M. Ziche** (Univ. Siena - SIF)

Comunicazioni orali

13.20-13.40 Premiazione delle migliori comunicazioni orali - Conclusioni

Con il contributo di:



Bristol-Myers Squibb



We Innovate Healthcare





I Convegno Gruppo di Lavoro Farmacologia Oncologica SIF
Convegno Monotematico 2012

LA FARMACOLOGIA ONCOLOGICA TRA INNOVAZIONE ED EVIDENZA CLINICA

Auditorium Centro Didattico Le Scotte - Siena, 30 Novembre-1 Dicembre 2012

Comitato organizzatore

R. Danesi (Pisa),
T. Mazzei (Firenze)
E. Mini (Firenze)
G. Minotti (Roma)
G. Toffoli (Aviano)
M. Ziche (Siena), presidente

Segreteria Scientifica

S. Donnini (sandra.donnini@unisi.it)
L. Morbidelli, S. Nobili, A. Di Paolo, G. Bocci



Con il patrocinio di



AIOM, Associazione Italiana Oncologia Medica
SIE, Società Italiana di Ematologia
CIPOMO, Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri

È stato richiesto il patrocinio a SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera)

Per informazioni e iscrizioni

www.unisi.it/eventi/sif2012

- Relatori: 12
- Relazioni ad invito: 11
- Comunicazioni orali: 25
- Partecipanti: 114

Documento SIF-AIOM sulla farmacogenetica

Danesi, Mazzei, Mini, Minotti, Toffoli, Ziche

AIOM-SIF

Gruppo di Lavoro Farmacologia Oncologica come guida ad una chemioterapia personalizzata – livello di raccomandazione +++

Farmaco	Analisi	Indicazione	Fenotipo corrispondente (*) e modificazioni del trattamento	Frequenza genotipo variante (popolazione caucasica)
Irinotecan/ pazopanib	UGT1A1 UGT1A7 1A1(TA)6/7 e 1A7 387T>G/ 391C>A/622T>C	Pretrattamento (diagnosi di causa di tossicità ematologica ≥ 3 o non ematol ≥ 2) Post-trattamento (diagnosi di causa di tossicità epatica ≥ 2)	PM: ridurre la dose del 30% IM: 100% della dose (1)	1A1 (TA)6/7: 50% (TA)7/7: 10% 1A7 387TG/391CA/622 TC: 35% 1A7 387GG/391AA/622 CC: incerto

Livello di raccomandazione del test: +: per informazione, ++: **raccomandato**, +++: **richiesto**

UGT, uridina glucuronil transferasi

(*) IM: metabolizzatore intermedio; PM: metabolizzatore lento

(1) Xu et al BJC 2010; Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D'Andrea M, Azzarello G, Basso U, Mini E, Pessa S, De Mattia E, Lo Re G, Buonadonna A, Nobili S, De Paoli P, Innocenti F. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. JCO 2010

Gruppo di Lavoro Farmacologia Oncologica come guida ad una chemioterapia personalizzata – livello di raccomandazione ++/+++

Farmaco	Analisi	Indicazione	Fenotipo corrispondente (*) e modificazioni del trattamento	Frequenza genotipo variante (popolazione caucasica)
Fluoropirimidine (5-fluorouracile, capecitabina)	DPYD IVS14+1G>A	Pretrattamento (trattamento adiuvante) Post-trattamento (diagnosi di causa di tossicità ematologica ≥ 3 o non ematol ≥ 2)	NM: Controindicazione assoluta PM: riduzione dose del 50% e titolare successivamente in base a tollerabilità (1)	GA: 3% AA: incerto
	DPYD 496A>G, 1601G>A, 1627A>G, 1896T>C, 2194G>A e 2846A>T	Post-trattamento (diagnosi di causa di tossicità ematologica ≥ 3 o non ematol ≥ 2)	PM (allele variante/allele variante): riduzione dose del 50% IM: allele WT/allele variante: riduzione dose del 25% (1)	Da 0.1 (ad es. 2194GA al 40% (i.e. 1627AG)
Tiopurine (azatiopurine, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina)	TPMT 238G>C, 460G>A, 719A>G, 626-1G>A	Post-trattamento (diagnosi di causa di tossicità ematologica ≥ 3)	PM: riduzione dose del 50% NM: riduzione dose del 90% e titolare successivamente in base a tollerabilità	238GC: 0,3% 238CC: incerto 460GA: 6% 460AA: 0,1% 719AG: 6% 719GG: incerto 626-1GA: 2% 626-1AA: incerto

Livello di raccomandazione del test: +: per informazione, ++: **raccomandato**, +++: **richiesto**

DPYD, diidropirimidina deidrogenasi, TPMT, tiopurina metiltransferasi

(*) IM: metabolizzatore intermedio; PM: metabolizzatore lento; NM: metabolizzatore “null” (assenza di attività metabolica)

(1) Del Re et al EPMA J 2010; (2) Relling et al Clin Pharmacol Ther 2011

AIOM-SIF

Gruppo di Lavoro Farmacologia Oncologica come guida ad una chemioterapia personalizzata – livello di raccomandazione ++

Farmaco	Analisi	Indicazione	Fenotipo corrispondente (*) e modificazioni del trattamento	Frequenza genotipo variante (popolazione caucasica)
Tamoxifen	CYP2D6 alleli varianti *4, *5, *10 e *2xN	Pre o post-trattamento (diagnosi di tossicità inattese o rischio di interazione metabolica sfavorevole) nei pazienti trattati con inibitori del CYP2D6	PM: incremento di dose; sconsigliati farmaci inibitori di CYP2D6 IM: attenzione nella somministrazione di farmaci inibitori di CYP2D6 UM: nessun intervento specifico EM: nessun intervento specifico (1)	*1/*4: 30% *4/*4: 0,5% *1/*10: 30% *10/*10: 0,4% *1/*2xN: 44% *2xN/*2xN: 17% *1/*5: incerto *5/*5: incerto
Codeina	CYP2D6 alleli varianti *4, *5, *10 e *2xN	Pre o post-trattamento diagnosi di causa di reazione avverse gravi o mancanza di efficacia terapeutica di codeina	UM: somministrare direttamente morfina o analgesici non oppioidi EM: codeina 15-60 mg q 4 ore o al bisogno IM: iniziare con codeina 15-60 mg q 4 ore; considerare altri farmaci PM: no codeina o tramadolo ma morfina o analgesici non oppioidi (2)	*1/*4: 30% *4/*4: 0,5% *1/*10: 30% *10/*10: 0,4% *1/*2xN: 44% *2xN/*2xN: 17% *1/*5: incerto *5/*5: incerto
Peginterferone alfa-2b	IL-28B	Pre o post-trattamento determinazione di probabilità di efficacia nell'HCV genotipo 1	Variante CC: associato a tasso di risposta circa 2-3 volte maggiore in paz. con epatite C genotipo 1. FDA raccomanda ma non richiede test genetici pre-terapia (3)	TT: 12% TC: 49% CC: 39%

Livello di raccomandazione del test: +: per informazione, ++: **raccomandato**, +++: **richiesto**

CYP2D6, citocromo P450 ossidoreduttasi 2D6

(*) UM: metabolizzatore ultrarapido; EM: metabolizzatore rapido; IM: metabolizzatore intermedio; PM: metabolizzatore lento

(1) Gaedigk et al Clin Pharmacol Ther 2008; (2) Crews et al Clin Pharmacol Ther 2012; (3) Ge et al., Nature 2009; Thompson et al, Gastroenterology 2010; Clark et al., Am J Gastroenterol 2011)

Incontri SIF-AIOM biosimilari

"Biosimilari e anticorpi monoclonali in oncologia"

- Roma 19 aprile - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Prof. LIBERATO BERRINO
- Catania 18 giugno - Ospedale Garibaldi di Nesima – Prof. ACHILLE CAPUTI
- Napoli 24 giugno - Istituto Pascale - Prof. ENRICO MINI
- Torino 13 settembre- Ospedale Molinette - Prof. ARMANDO GENAZZANI
- Verona 24 settembre- Ospedale Maggiore - Prof. GIUSEPPE TOFFOLI
- Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi - Dott.ssa SANDRA DONNINI
- Lucca 16 settembre - Ospedale di Lucca Azienda USL 2 - Prof. ENRICO MINI
- Milano 4 ottobre - Sede TBD - Dott.ssa SANDRA DONNINI
- Brindisi 29 ottobre –Direzione Generale della ASL Br – Dott. GIUSEPPE TOFFOLI

Attività future

- **Convegno annuale del GdL**
- **Creazione di una pagina web dedicata (sito SIF)**
- **Documento di intenti condiviso tra le Società SIF, AIOM, SIE, CIPOMO e SIFO**
- **Linee guida su *Therapeutic Drug Monitoring* in ambito oncologico**

Possibili collaborazioni

- GdL di Farmacologia di Genere della SIF
- GdL di Farmacogenetica della SIF
- GdL Giovani della SIF

Linee di ricerca del GdL in Farmacologia Oncologica

1. Biomarcatori farmacologici e farmacogenomica
2. Farmaci biotecnologici e target-specifici in oncologia (angiogenesi)
3. Nanotecnologia e innovazione tecnologica in farmacologia oncologica
4. Modelli di screening per attività e tossicità
5. Cardio-oncologia e modelli di tossicologia
6. Farmacocinetica e studi clinici di Fase I
7. Metodologia degli studi clinici