

## **Relazione per premio Assogenerici 2014.**

**Dott.ssa De Francia Silvia, Servizio di Farmacologia Clinica "Franco Ghezzeo", A.O.U. San Luigi Gonzaga.**

Ad oggi il Servizio di Farmacologia Clinica "Franco Ghezzeo" presso cui opera la dott.ssa De Francia è ancora attivo, continuando a gestire le analisi di Therapeutic Drug Monitoring (TDM) già presentate nel progetto per il bando Assogenerici 2014. L'ampio pannello di farmaci "difficili", poiché caratterizzati da una ristretta finestra d'azione, risulta implementato, per altro, da nuovi analiti, inseriti su richiesta di alcuni specialisti con la finalità di migliorare l'outcome clinico di pazienti in terapia. Necessità sottolineata nel tempo da evidenze di letteratura che hanno dimostrato correlazione tra concentrazioni circolanti di farmaco e beneficio terapeutico. Per alcuni farmaci, inoltre, recentemente, il TDM è stato richiesto per popolazioni ristrette di pazienti (anziani, pediatrici), al fine di massimizzare l'efficacia dell'intervento su soggetti mirati.

Nella tabella allegata sono presenti i dati di lavoro di TDM aggiornato al 1 gennaio 2017. I dati risultano distinti in analisi effettuate su richiesta interna, intra- ed extra-regionale.

Come già auspicato nel progetto, gran parte del lavoro di TDM viene ad oggi combinato con analisi di farmacogenetica, effettuate in collaborazione con l'Ospedale Amedeo di Savoia di Torino (Dipartimento di Scienze Mediche, prof. Antonio D'Avolio). Una terapia maggiormente individualizzata può consentire, infatti, un risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale sia in termini di spesa farmaceutica, considerando l'eventuale riduzione della dose quotidiana di farmaco da somministrare e del numero di giorni di terapia, sia in termini di interventi di contenimento degli eventuali fenomeni di tossicità, con minor incidenza del numero e dell'intensità di tali effetti. TDM ed analisi genetiche in pazienti mirati possono consentire un approccio integrato di questo tipo. A seguito di studi di ricerca condotti retrospettivamente (pubblicazione numero 1 allegata in calce), è stato possibile impostare studi di natura prospettica, principalmente per pazienti affetti da carcinoma corticosurrenalico, in terapia adiuvante con mitotane (*Lysodren*). Tali studi, in corso di pubblicazione, hanno dimostrato come il monitoraggio delle concentrazioni di mitotane, abbinato alla valutazione delle isoforme individuate retrospettivamente, può, in prospettico, migliorare l'outcome di pazienti in terapia.

L'impatto delle varianti geniche su assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del Deferasirox (*Exjade*), farmaco chelante il ferro, è stato invece indagato recentemente in modo retrospettivo su popolazioni di pazienti affetti da talassemia in cura con Deferasirox. Dai lavori pubblicati (2-8 allegati in calce), si può osservare la notevole influenza di tali polimorfismi sulla cinetica del deferasirox.

Il lavoro del Servizio è ancora ad oggi in divenire. Segue le

esigenze cliniche degli specialisti, affronta la massiva quantità di analisi richieste in routine, ritaglia tempo cospicuo da dedicare alla ricerca clinica, il tutto nell'ottica del perseguimento del beneficio terapeutico per il singolo paziente.

1) [Influence of the CYP2B6 polymorphism on the pharmacokinetics of mitotane.](#)

D'Avolio A, De Francia S, Basile V, Cusato J, De Martino F, Pirro E, Piccione F, Ardito A, Zaggia B, Volante M, Di Perri G, Terzolo M.

Pharmacogenet Genomics. 2013 Jun;23(6):293-300.

2) [Deferasirox pharmacogenetic influence on pharmacokinetic, efficacy and toxicity in a cohort of pediatric patients.](#)

Allegra S, De Francia S, Cusato J, Arduino A, Massano D, Longo F, Piga A, D'Avolio A.

Pharmacogenomics. 2017 Apr;18(6):539-554. doi: 10.2217/pgs-2016-0176.

3) [Deferasirox pharmacokinetics evaluation in a woman with hereditary haemochromatosis and heterozygous  \$\beta\$ -thalassaemia.](#)

Allegra S, De Francia S, Longo F, Massano D, Cusato J, Arduino A, Pirro E, Piga A, D'Avolio A.

Biomed Pharmacother. 2016 Dec;84:1510-1512. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.041.

4) [Deferasirox pharmacokinetic and toxicity correlation in  \$\beta\$ -thalassaemia major treatment.](#)

Allegra S, De Francia S, Cusato J, Pirro E, Massano D, Piga A, D'Avolio A.

J Pharm Pharmacol. 2016 Nov;68(11):1417-1421. doi: 10.1111/jphp.12638.

5) [Deferasirox pharmacokinetic evaluation in  \$\beta\$ -thalassaemia paediatric patients.](#)

Allegra S, Cusato J, De Francia S, Pirro E, Massano D, Piga A, D'Avolio A.

J Pharm Pharmacol. 2017 May;69(5):525-528. doi: 10.1111/jphp.12559.

6) [Deferasirox AUC efficacy cutoff and role of pharmacogenetics.](#)

Allegra S, Cusato J, De Francia S, Massano D, Piga A, D'Avolio A.

Eur J Clin Pharmacol. 2016 Sep;72(9):1155-7. doi: 10.1007/s00228-016-2070-9.

7) [Role of pharmacogenetics on deferasirox AUC and efficacy.](#)

Cusato J, Allegra S, De Francia S, Massano D, Piga A, D'Avolio A.

Pharmacogenomics. 2016 Apr;17(6):561-72. doi: 10.2217/pgs-2015-0001.

8) [Influence of single-nucleotide polymorphisms on deferasirox C trough levels and effectiveness.](#)

Cusato J, Allegra S, Massano D, De Francia S, Piga A, D'Avolio A.

Pharmacogenomics J. 2015 Jun;15(3):263-71. doi: 10.1038/tpj.2014.65.