

Farmacogenomica:

Coinvolgere e unire i team è essenziale per migliorare la cura dei pazienti



Non può esistere una terapia farmacologica uguale per tutti

Oltre il 90% degli individui è portatore di almeno una variazione farmacogenetica di cui potenzialmente tenere conto¹, il che conferisce alla farmacogenomica (PGx) un'importanza crescente nel supporto alle decisioni cliniche. Le popolazioni non europee, inoltre, sono portatrici con maggior frequenza di varianti presumibilmente pericolose, molte delle quali ancora non integrate nelle attuali definizioni degli alleli in PGx.² Senza conoscere i fattori farmacogenetici, un errore nella scelta o nella somministrazione di farmaci può dare luogo a una risposta terapeutica meno efficace o a gravi reazioni avverse (ADR). Si stima che queste ultime siano la sesta principale causa di morte in tutto il mondo e la quarta negli Stati Uniti e Canada.³

Con la diffusione della prevalenza della varianza PGx, non deve sorprendere che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense abbia identificato più di 450 farmaci che implicano considerazioni a livello di farmacogenomica di cui tenere conto.⁴ Fra questi vi sono oltre 100 farmaci per i quali è stata pubblicata una guida clinica.⁵ Alcuni esempi di varianti genomiche clinicamente significative che influiscono sulla terapia farmacologica sono:

- Riduzione del metabolismo degli oppiacei mediato dai citocromi P450, che può portare a un'eccessiva depressione respiratoria e al decesso.
- Effetti della riduzione del metabolismo della TPMT sul trattamento con tiopurina, che può predisporre a gravi tossicità ematiche.
- Effetti della riduzione dell'uptake epatico della simvastatina, che possono comportare un danno muscolare significativo.

Tuttavia i test farmacogenomici preventivi, in grado di tradurre i genotipi in fenotipi di cui tenere conto, sono prassi ottimali ancora in fase emergente. Sebbene la PGx sia un argomento di interesse per molti medici, per integrarla nelle prassi, implementandola come componente della routine di diagnosi e trattamento, bisognerebbe avere accesso a un corpus consistente di dati PGx basati sulle evidenze e adottare un approccio multidisciplinare che coinvolga figure sanitarie con diverse specializzazioni, fra cui medici prescrittori, farmacisti e infermieri, fino a tecnici di laboratorio e responsabili della gestione assicurativa.

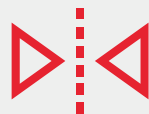
3 passaggi per integrare la PGx nelle prassi



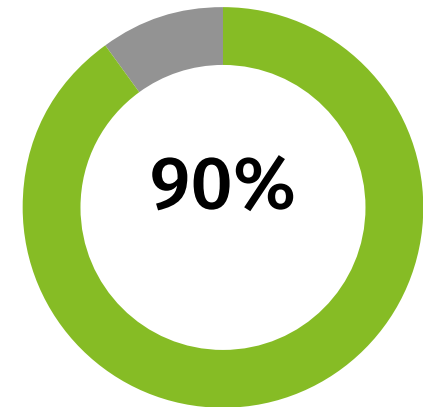
Consapevolezza:
informare i medici su come, quando e perché ricorrere alla PGx



Cognizione:
fornire ai medici i dati giusti



Allineamento:
la PGx funziona meglio in approcci multidisciplinari



Oltre il 90% delle persone è portatore di almeno una variazione farmacogenetica di cui potenzialmente tenere conto.¹

Consapevolezza: informare i medici su come, quando e perché ricorrere alla PGx

I medici sono consapevoli dell'influenza dei fattori genetici sulla terapia farmacologica, ma non sempre si sentono preparati a implementare tali informazioni nella loro prassi quotidiana:

- Da un sondaggio nazionale condotto negli USA su 10.303 medici è emerso che, sebbene il 97,6% dei partecipanti fosse concorde sul fatto che le variazioni genetiche possano influire sulla risposta ai farmaci, soltanto il 29% possedeva una formazione in materia di farmacogenomica e solo il 10,3% si sentiva adeguatamente informato sui test PGx. Meno del 40% aveva di recente prescritto test di questo tipo o prevedeva di farlo nel breve termine.⁶
- Analogamente, uno studio giapponese ha riscontrato che, sebbene la maggior parte dei farmacisti intervistati ritenesse che la PGx possa comportare un miglioramento della cura per i pazienti, solo il 26% si occupava di test PGx e soltanto il 12,4% possedeva una formazione specifica in materia.⁷
- Un sondaggio effettuato su 285 medici in cinque siti della rete di studi clinici IGNITE (Implementing GeNomics In pracTiCe) ha messo in luce che la maggior parte degli intervistati si sentiva impreparata a utilizzare informazioni genetiche nello svolgimento della professione e si schierava a favore della necessità di adottare misure per sviluppare strumenti e formazione per i medici. Chi esercitava la professione da cinque anni o meno era maggiormente incline a riferire che gli studi l'avevano preparato a prestare

attenzione ai pazienti geneticamente ad alto rischio rispetto a chi aveva più di cinque anni di esperienza (il 41% contro il 25%).⁸

- Un altro studio, condotto su 597 medici di base statunitensi, ha rilevato che, sebbene la maggior parte degli intervistati avesse sentito parlare dei test farmacogenomici e li ritenesse utili per i suoi pazienti, solo il 13% ha dichiarato di sentirsi sicuro nel prescriberli e il 22% ha riferito di non disporre di formazione specifica nel campo della farmacogenomica.⁹

Probabilmente per i medici non è sempre chiaro quando la prescrizione di questi esami può comportare un beneficio. I laboratori che eseguono test PGx spesso forniscono domande frequenti (FAQ) e altre guide per aiutare i medici a identificare le situazioni in cui potrebbe essere utile prescriberli. Ma il marketing diretto da parte dei laboratori privati non sempre include il contesto completo di cui necessita un medico, soprattutto se non è stato adeguatamente formato sulle possibili interpretazioni dei test farmacogenetici. Lasciarsi semplicemente convincere a prescrivere questi test senza sapere poi come applicarne i risultati può essere controproducente.



Da un sondaggio nazionale condotto negli USA su 10.303 medici è emerso che, sebbene il 97,6% dei partecipanti fosse concorde sul fatto che le variazioni genetiche possano influire sulla risposta ai farmaci, soltanto il 29% possedeva una formazione in materia di farmacogenomica.⁶



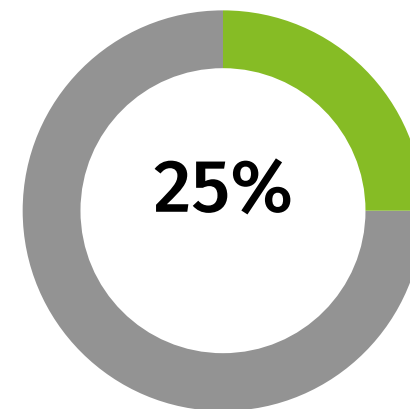
Consapevole della necessità di aiutare i medici a riconoscere l'importanza preventiva della farmacogenomica, sin dal 2003 Wolters Kluwer cura contenuti PGx rilevanti dal punto di vista clinico ed è ampiamente riconosciuta come leader nella fornitura di una guida clinica vasta e fruibile su importanti interazioni farmacogenomiche. Questi contenuti vertono sulla prevalenza di varianti genomiche nelle popolazioni di pazienti, sull'utilità e l'interpretazione dei test di laboratorio e sulle raccomandazioni cliniche che ne scaturiscono.¹⁰

Per i medici che lavorano al punto di cura, monografie riepilogative sulle combinazioni farmaco-gene forniscono raccomandazioni sui test da effettuare e la gestione dei pazienti sulla base di linee guida autorevoli e clinicamente attendibili.¹¹ Queste sintesi contengono anche punteggi proprietari delle evidenze che conferiscono al medico una prospettiva più mirata sulla reale importanza clinica globale dei test genetici. Queste sintesi di immediato valore pratico sono di importanza cruciale per i medici che lavorano in prima linea e necessitano di informazioni immediate su domande riguardanti combinazioni farmaco-gene

in situazioni di cura diretta in cui non c'è tempo per svolgere ricerche di informazioni particolareggiate sui farmaci.

Quando serve avere accesso ai dati più completi degli studi, i medici devono poter consultare contenuti di farmacogenomica più approfonditi. Per soddisfare questa esigenza, le monografie di base sui farmaci di Lexicomp® contengono collegamenti ad altre monografie di argomento genetico più dettagliate ed esaurienti, che forniscono una panoramica dell'incidenza nella popolazione delle variazioni genetiche più comuni e importanti dal punto di vista clinico, oltre alla relativa rilevanza rispetto alla risposta farmacologica.

I riferimenti di farmacogenomica disponibili online e su dispositivi mobili offrono vantaggi anche al di fuori degli scenari di cura diretta e forniscono valide informazioni sulla ricerca genetica per i dipartimenti di direzione medica e di ricerca e sviluppo, con anche importanti contesti di sicurezza per le compagnie di assicurazioni sanitarie, che, nell'ultimo decennio, hanno lentamente iniziato a estendere la copertura anche ai test genetici.



Solo il 25% dei medici che svolgevano la professione da più di 5 anni ha affermato di sentirsi preparato a gestire pazienti geneticamente ad alto rischio.⁸

Cognizione: fornire ai medici i dati giusti

Da colloqui con medici generici nel Regno Unito è emerso che la maggior parte di loro ritiene la farmacogenomica uno strumento valido, ma sostiene che vi siano diversi ostacoli che influiscono sulla sua adozione nella pratica quotidiana della medicina di base, fra cui la formazione dei medici, i costi e l'integrazione delle informazioni nei fascicoli sanitari elettronici.¹²

Attualmente, l'integrazione dei dati di genomica e di strumenti di supporto decisionale in campo clinico nel fascicolo sanitario elettronico è una delle principali barriere a una maggiore diffusione dei test farmacogenomici preventivi.

Negli Stati Uniti, la rete eMERGE (Electronic Medical Records [EMR] and Genomics) è il principale progetto pilota per l'implementazione della PGx e l'integrazione degli esiti nella cartella clinica elettronica e nei sistemi di supporto decisionale in campo clinico. Da un sondaggio

condotto sui 10 siti della rete è emerso che i ritardi del processo non erano imputabili ai test farmacogenomici in sé, ma più probabilmente collegati ai sistemi informatici utilizzati in ambito sanitario e ad altri problemi di natura logistica.¹³

Ora che sulle etichette di un numero crescente di medicinali comunemente utilizzati in medicina di base sono riportate indicazioni per i test di farmacogenomica, diventa sempre più importante includere queste linee guida e precauzioni nella cartella clinica elettronica e in altri sistemi di screening per il supporto decisionale in campo clinico. Allo stesso tempo, le tecnologie di laboratorio per l'esecuzione della genotipizzazione multiplex stanno diventando sempre più affidabili ed economicamente sostenibili, e questo incrementa la domanda di uno screening di sicurezza nei sistemi clinici e di farmacia.

Ora che sulle etichette di un numero crescente di medicinali comunemente utilizzati in medicina di base sono riportate indicazioni per i test di farmacogenomica, diventa sempre più importante includere queste linee guida e precauzioni nella cartella clinica elettronica e in altri sistemi di screening per il supporto decisionale in campo clinico.



I dati di farmacogenomica integrati nella cartella clinica elettronica e nei sistemi clinici e di farmacia costituiscono un utile strumento per portare a conoscenza dei medici dati di importanza cruciale in una fase opportuna nel processo decisionale. Un sistema progettato in modo intelligente, con dati basati sulle evidenze, può essere utile per evitare l'esposizione di pazienti ad alto rischio a farmaci che possono risultare per loro "pericolosi" proprio a causa della predisposizione genetica. Sistemi di questo tipo potrebbero fornire raccomandazioni appropriate sul dosaggio, sulla base di variazioni genetiche importanti, producendo avvisi solo per le combinazioni i cui rischi sono noti e ottimizzando le segnalazioni che si attivano nel sistema.

Wolters Kluwer cerca di aiutare i medici a superare alcune di queste barriere tecnologiche inserendo nei moduli di dati sui farmaci integrati in Medi-Span® dati di farmacogenomica basati sulle evidenze e immediatamente fruibili allineati agli autorevoli contenuti di Lexicomp, fornendo anche una guida chiara e prassi ottimali per l'ottimizzazione e l'applicazione delle informazioni farmacogenomiche pertinenti.

Corredata di un elenco dedicato delle patologie associabili a fenotipi farmacogenomici specifici, l'API delle controindicazioni ai farmaci associate alle malattie di Medi-Span riconosce oltre 350 associazioni

farmaco-fenotipo, per avvertire e informare i medici al punto di cura sui rischi connessi all'uso di determinati medicinali in pazienti con specifiche patologie genetiche. La presenza di patologie genomiche può costituire una valida motivazione per lo screening sulla base dell'elenco dei problemi medici del paziente in quanto fenotipo selezionato nella cartella clinica elettronica o nel sistema farmaceutico, oppure mediante un codice SNOMED CT® inviato al quale sono mappate le caratteristiche di tale fenotipo.

Inoltre, anche queste patologie fenotipiche sono integrate nell'API per lo screening dei dosaggi e le prescrizioni dei farmaci di Medi-Span in forma di contesto specifico del paziente per consentire l'adeguamento degli avvisi sul range di dosaggio nei soggetti sensibili. Questa funzionalità è di importanza cruciale per evitare sovradosaggi dei farmaci potenzialmente pericolosi in pazienti con funzionalità metaboliche ridotte.

I dati di farmacogenomica integrati nella cartella clinica elettronica e nei sistemi clinici e di farmacia costituiscono un utile strumento per portare a conoscenza dei medici dati di importanza cruciale in una fase opportuna nel processo decisionale.





Allineamento: la PGx funziona meglio in approcci multidisciplinari

Avendo a disposizione le risorse presso il punto di cura e nella cartella clinica elettronica, il fattore ultimo per una corretta adozione della PGx è quello umano. Il personale medico e non medico ha la necessità di collaborare, comunicare e allineare le risorse per integrare completamente la PGx nelle normali prassi di un'organizzazione.

Alcuni esperti consigliano di costituire un team che comprenda le seguenti figure:

- Medici prescrittori in grado di stabilire quando prescrivere i test e di valutarne le ripercussioni sulla terapia farmacologica
- Personale di laboratorio/tecnici che sanno eseguire i test e suggerire quelli più appropriati
- Farmacisti che conoscono la farmacocinetica e la farmacodinamica e sono in grado di fornire consigli sulla scelta del farmaco adeguato e relativo dosaggio
- Consulenti genetici o altre figure professionali in grado di fornire consigli sull'applicazione/interpretazione dei risultati dei test o personale con cui parlare di rischi, benefici e limitazioni dei test

Oltre a sistemi o infrastrutture per il supporto delle seguenti esigenze:

- Configurazione e gestione di screening e avvisi PGx appropriati nei sistemi informativi/cartella clinica elettronica
- Procedure per la documentazione dei farmaci di interesse e dell'anamnesi familiare
- Fornitore di servizi di fatturazione
- Meccanismi per la refertazione dei risultati

L'investimento di Wolters Kluwer in contenuti di farmacogenomica va a vantaggio di tutti i componenti del team di cura multidisciplinare ed è volto a fornire soluzioni che ne centralizzano e standardizzano l'erogazione all'operatore previsto, al momento giusto, fornendo importanti informazioni e dati di contesto per i pazienti giusti.

Conclusione

In uno studio canadese condotto su 180 pazienti utilizzatori di farmaci antidepressivi/antipsicotici e sottoposti a test PGx si è osservato che la genotipizzazione ha indotto 81 cambiamenti di farmaci in 33 pazienti singoli (un valore che rappresenta il 22% dei partecipanti allo studio). Gli autori dello studio hanno stabilito che il costo dell'esecuzione dei test e dell'adeguamento delle terapie farmacologiche ammontava a meno di 25 dollari canadesi per paziente, è stato quindi gestito con efficienza dagli operatori della farmacia e i costi sono apparsi più che giustificati.¹⁴

L'adozione, l'adattamento e l'informazione sulla medicina personalizzata e la farmacogenomica da parte di un numero crescente di medici porterà in futuro a una maggiore sicurezza dei farmaci. Il Dott. Peter Bonis, Chief Medical Officer di Wolters Kluwer Clinical Effectiveness, osserva che "il progresso scientifico continua a offrire nuove opzioni di farmaci in grado di salvare o migliorare la vita dei pazienti. I costi di questi farmaci hanno dato vita a un acceso dibattito pubblico. Ugualmente importanti, anche se hanno avuto meno risonanza nel dibattito, sono gli sforzi volti ad assicurare che i farmaci siano utilizzati in modo sicuro e assennato. La farmacogenomica rappresenta un approccio di questo tipo verso la prescrizione di precisione".

¹ Van Driest et al, Clin Pharmacol Ther. 2014 Apr; 95(4): 423-431.

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237584/>

³ <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/adverse-drug-reaction>

⁴ <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

⁵ <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278335/>

⁷ Clin Pharm Ther. 2021 Jun; 46(3):649-657. doi: 10.1111/jcpt.13367. Epub 2021 Feb 8.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042363/>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440554/>

¹⁰ Chang et al, J Med Libr Assoc. 2016 Jan;104(1):58-61; Vaughan et al, J Med Libr Assoc. 2014 Jan;102(1):47-51

¹¹ Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC): <https://cpicpgx.org/guidelines/>; Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG): <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/farmacogenetica-1/farmacogenetica>; FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

¹² J Community Genet. 2020 Jul;11(3):269-277. doi: 10.1007/s12687-020-00468-2. Epub 2020 May 28.

¹³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301516313079>

¹⁴ J Pers Med. 2020 Dec 24;11(1):11. doi: 10.3390/jpm11010011.

