- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 13 Jul 2025, 08:56:17

Recenti Prog Med 2018; 109: 317-318

L'oncologia modifica il proprio paradigma? La sfida dell'approvazione agnostica delle nuove terapie

NELLO MARTINI[1]

[1]Fondazione Ricerca e Salute.

Pervenuto su invito il 29 maggio 2018.

Riassunto. I farmaci oncologici sono stati finora approvati per il trattamento di specifiche patologie tumorali. Recentemente, le decisioni normative sulle nuove terapie antitumorali sono state prese dalla Food and Drug Administration a partire dai dati sui biomarcatori indipendentemente dal sito o dall'istologia degli organi. Questo nuovo modello può essere definito come "modello mutazionale": un farmaco è approvato e immesso sul mercato perché è attivo su una determinata mutazione ed è approvato indipendentemente dalla patologia, dall'età, dal genere. Il sistema sanitario dovrebbe essere in grado di comprendere questi cambiamenti in anticipo, di mettere in atto procedure normative volte a garantire l'adeguatezza e la sostenibilità economica. La risposta a questa sfida deve essere cercata in reti multidisciplinari di operatori sanitari (oncologi, patologi, epidemiologi, decisori sanitari, ecc.) supportati da registri aggiornati delle malattie: in tal modo sarebbe possibile raccogliere dati e prove in tempo reale, garantendo la necessaria governance del sistema.

Does oncology change its paradigm? The challenge of agnostic approval of new therapies.

Summary. Oncology drugs have been traditionally approved for the treatment of specific cancer diseases. Recently, regulatory decisions about new cancer therapies have been taken by the Food and Drug Administration starting from biomarker data irrespective of organ site or histology. This new pattern can be defined as a "mutational model". A drug is approved and put on the market because it is active on a certain driver mutation and is approved regardless of the primary disease site, age, or gender. To face this kind of challenge in a non-disruptive way, the healthcare system should be able to anticipate these changes, so as to put in place regulatory procedures aimed at guaranteeing appropriateness and economic sustainability. The answer to this challenge should be obtained through multidisciplinary networks of health professionals (oncologists, pathologists, epidemiologists, health decision makers, etc.) supported by updated disease registries. In this way, it would be possible to gather data and evidence in real time, guaranteeing the needed governance of the system.

Un nuovo modello per l'oncologia

Il modello attuale dell'oncologia è basato sulla istologia; come sappiamo, il primo passaggio del processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci – e successivamente il percorso di market access e rimborsabilità – parte ovviamente dalla localizzazione del tumore. Lo scenario col quale abbiamo appreso a convivere prevede dunque siano sviluppati dei farmaci che vengono testati per un determinato tipo di tumore nelle sue diverse fasi (in I linea, in II linea, in fase adiuvante, in fase metastatica). Allo stesso tempo, si lavora all'individuazione di un biomarker – vale a dire una mutazione genetica – che possa contribuire a determinare la popolazione che ha le condizioni per poter rispondere, trattandosi di terapie a bersaglio molecolare (*target therapy*). Questo, fino ad oggi, era il modello più avanzato della ricerca in oncologia finalizzata ad una tempestiva traduzione clinica.

Sono stati recentemente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), e verranno approvati in Italia, nuovi farmaci che stanno modificando radicalmente il modello istologico, e possiamo definire questo nuovo modello come modello "mutazionale". Un farmaco viene approvato e messo sul mercato perché è attivo su una certa mutazione driver e viene autorizzato indipendentemente dalla patologia, dall'età, dal genere (*regardless cancer cite age and sex*). Sbaglieremmo se non considerassimo questo un passaggio strutturale, culturale, destinato potenzialmente a condurci distanti da un'oncologia pensata attraverso gli organi colpiti o l'istologia. Iniziando a disporre di trattamenti attivi in una mutazione e pensando di poter ricorrere a queste terapie in vari tipi di tumore perché si ritiene che la mutazione sia ubiquitaria, e comunque presente, cambiano gli scenari; mutano dal punto di vista innanzitutto dell'appropriatezza, della rimborsabilità, aumentano i pazienti che possibilmente potrebbero trovare vantaggio da questa innovazione.

Una novità importante è quella che è stata definita "agnostic approval", approvazione agnostica[1]. Il 23 maggio 2017 è stato approvato dalla FDA pembrolizumab, inibitore del checkpoint immunitario PD-1. Più di recente, larotrectinib, un nuovo pan-TRK inibitore, che ha indotto una risposta in tre pazienti su quattro con tumori solidi diversi, rari e meno rari, ma accomunati dalla presenza di fusioni di tropomyosin receptor kinase (TRK). Altri potenziali strumenti terapeutici stanno venendo avanti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sun, 13 Jul 2025, 08:56:17

> *Ai fini della prescrizione, l'individuazione nelle varie regioni di molecular tumor board è un passo decisivo verso la interdisciplinarietà,* conditio sine qua non *per poter dare risposta a problemi complessi.*

L'oncologia sta cambiando i propri percorsi. Il modello del bersaglio molecolare è stato molto utilizzato in questi anni, col risultato di segmentare molto il proprio oggetto di studio: basti pensare al *non-small cell lung cancer* e alle sue tante mutazioni genetiche, con la conseguenza che il numero dei pazienti che possono essere arruolati negli studi di valutazione dei vari tipi di trattamento stanno diventando sempre meno numerosi.

From histology to target

Il cambiamento è favorito dalla progressiva disponibilità sul mercato, e a costi sempre più competitivi, di test di profilazione genomica, sia attraverso un prelievo istologico, ma già oggi in molti casi attraverso un normale prelievo di sangue che consente lo screening di oltre 300 geni di tumori non solidi ed ematologici[2].

Per affrontare questo tipo di sfida in maniera non distruttiva, il sistema sanitario deve avere la capacità di interpretare e capire in anticipo questi cambiamenti, così da mettere in atto delle procedure regolatorie volte alla garanzia di appropriatezza e di sostenibilità economica, pena il rischio di essere travolto.

Va anche considerata un'ulteriore variabile. Può accadere che, una volta accessibili questi test, un paziente che abbia concluso le linee di trattamento oggi disponibili e non abbia più possibilità terapeutiche, ma sia ancora in una condizione di buona salute, sia informato di essere portatore di un biomarker e dell'esistenza di farmaci potenzialmente attivi nei confronti di esso, avendo il tumore modificato i suoi meccanismi esprimendo un'altra mutazione su cui si potrebbe avere un'altra possibilità terapeutica. Se quel farmaco non fosse oggi riconosciuto per quel tipo di mutazione, il suo uso sarebbe off-label. Ma in un'ottica di approvazione di nuovi farmaci non riconducibile alla localizzazione del tumore, la negazione dell'accesso a una terapia introdurrebbe un importante elemento di conflitto medico-paziente e tra il medico e la società. Occorre dunque riuscire a creare un contesto regolatorio che metta nelle condizioni di gestire un problema così complesso.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2006 aveva introdotto i registri e dei meccanismi di condivisione del rischio (*risk sharing*) per gestire la fase dell'oncologia a bersaglio molecolare (*target therapy*). Allo stesso modo, è necessario mettere in campo un modello per gestire le sfide cliniche che nascono a partire dalla mutazione driver. Si tratta di un processo molto complesso che prevede la necessità di seguire i pathway delle mutazioni. Una sfida alla quale sarà possibile rispondere solo con una prospettiva di rete: non c'è nessun oncologo o oncoematologo da solo che possa riuscire a gestire questa complessità, nella quale si intrecciano aspetti genetici, di biologia molecolare, di anatomia patologica, di terapia, di farmaci in fase di sperimentazione.

I molecular tumor board

Per sviluppare tale prospettiva di rete, occorre pensare alla costruzione di molecular tumor board (MTB), organismi multidisciplinari con una composizione predefinita. Laddove oggi la prescrivibilità e la rimborsabilità di alcuni farmaci sono informate dal lavoro di registri e medici oncologi o ematologi accreditati, potremmo contare sui dati dei registri integrati dal contributo di MTB accreditati da AIFA. Ai fini della prescrizione, l'individuazione nelle varie regioni di MTB è un passo decisivo verso la interdisciplinarietà, che a questo punto diventa non un'opzione ma una *conditio sine qua non* per poter dare risposta a problemi complessi.

Questo consentirebbe di avere la possibilità in tempi molto brevi di accumulare dati ed evidenze, che produrranno ulteriore ricerca, contribuendo a gestire questa fase sia in termini di appropriatezza sia in termini di sostenibilità economica. Il punto chiave è riuscire a garantire una governance fin da una fase precoce per evitare i possibili conflitti che potrebbero scaturire. Accompagnando in modo intelligente questo cambiamento, ancora una volta come nel 2006 l'Italia potrebbe essere il paese che mette in campo un progetto molto avanzato di gestione dell'innovazione in oncologia.

Riguardo all'inquadramento legislativo, si resterebbe nel campo di applicazione della legge 648 trovandoci esattamente nei casi di assenza di alternativa terapeutica: un paziente con tumore per il quale sono state esaurite tutte le possibilità terapeutiche oggi esistenti, oppure un tumore raro per il quale non c'è oggi una terapia. Non ci sarebbe necessità di stravolgimenti legislativi ma di prepararsi a gestire una fase iniziale, di raccogliere i dati e di essere pronti ai cambiamenti.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Lemery S, Keegan P, Pazdure R. First FDA approval agnostic of cancer site. When a biomarker defines the indication. NEJM 2017; 377: 1409-12.
2. Jørgensen JT. When biomarkers define a drug indication. Expert Rev Mol Diagn 2018; 18: 315-7.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Nello Martini
E-mail: nello.martini@libero.it