

Gli strumenti per la governance dell'oncologia mutazionale e dei farmaci agnostici: dal place in therapy al place in pathway

NELLO MARTINI¹, CARLO PICCINNI¹

¹Fondazione ReS (Ricerca e Salute) – Research and Health Foundation, Casalecchio di Reno (Bologna).

Pervenuto su invito il 25 novembre 2021.

Riassunto. In ambito oncologico, costruzione, implementazione e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) devono necessariamente tenere in considerazione l'integrazione dell'"approccio istologico", con quello "mutazionale", incentrato sull'individuazione di specifiche alterazioni molecolari a cui sono rivolti i cosiddetti "farmaci agnostici". Per approfondire tale tematica si è svolto uno specifico Gruppo di Lavoro del Progetto MaCroScopio (osservatorio sulla cronicità) a cui hanno partecipato i massimi esperti italiani in campo oncologico e regolatorio. Dai loro contributi, raccolti in questo dossier, emerge con chiarezza la necessità di dotarsi di strumenti atti a governare la complessità intrinseca del nuovo modello mutazionale e le sfide poste dai farmaci agnostici; tra questi, Molecular Tumor Board, PDTA e Real-World Data. Tutto ciò allo scopo di favorire, per i nuovi farmaci oncologici, il passaggio dal classico studio del "place in therapy" al "place in pathway", in modo da creare le basi cliniche, regolatorie e istituzionali su cui poggiare l'oncologia mutazionale e renderla una realtà per tutti i pazienti che ne abbiano necessità.

I successi raggiunti dalla ricerca oncologica negli ultimi anni hanno modificato radicalmente il volto dei tumori, rendendoli sempre più delle condizioni croniche. Da qui la necessità di gestire le malattie oncologiche con lo strumento in grado di assicurare la continuità ospedale-territorio e tenere conto dei bisogni assistenziali e clinici del paziente: il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA). Da tale premessa è partito il Gruppo di Lavoro del progetto MaCroScopio (osservatorio sulla cronicità) intitolato "Nuovi farmaci e PDTA – Oncologia mutazionale, patient journey e PDTA: aspetti organizzativi e nuovi farmaci agnostici" a cui hanno contribuito i massimi esperti italiani in campo oncologico e regolatorio affrontando il tema del rapporto tra nuove terapie oncologiche e PDTA e i cui contributi sono raccolti in questo dossier¹⁻³.

In ambito oncologico, costruzione, implementazione e valutazione dei PDTA devono necessariamente tenere in considerazione l'integrazione dell'approccio cosiddetto "istologico", basato sulla localizzazione del tumore, con quello "mutazionale", incentrato sull'individuazione di specifiche alterazioni molecolari indipendentemente dalla sede del tumore. Tale novità si riflette anche sui trattamenti

The tools for the governance of mutational oncology and agnostic drugs: from place in therapy to place in pathway.

Summary. In the oncology, the construction, implementation and evaluation of the care pathway must consider the integration of the "histological approach" with the "mutational" one, focused on the identification of specific molecular alterations to which the so-called "agnostic drugs" are targeted. To investigate this issue, a specific Working Group of the MaCroScopio Project (observatory on chronicity) was held in which the leading Italian experts in the oncology and regulatory field participated. From their articles, collected in this dossier, it clearly emerges the need of appropriate tools to manage the intrinsic complexity of the new mutational model and the challenges posed by agnostic drugs; among these Molecular Tumor Board, care pathway and Real-World Data. All this, to promote, for new oncological drugs, the transition from the classic study of the "place in therapy" to the "place in pathway", aimed to build the clinical, regulatory and institutional bases on which mutational oncology is based and make it a reality for all patients who need it.

farmacologici, indirizzati alla specifica mutazione e non strettamente dipendenti dalla localizzazione del tumore, tanto da meritarsi l'appellativo di "agnostici".

I farmaci agnostici, come illustrato dal contributo di Popoli¹, rappresentano una sfida per tutte le fasi della vita del nuovo farmaco: dal suo sviluppo, fino alla sua valutazione ai fini della decisione regolatoria. Tutto ciò si scontra con i limiti intrinseci della modalità con cui questi farmaci sono studiati, ossia i *basket trials*, che reclutano pochi pazienti e non hanno un gruppo di controllo. Per far fronte a tali criticità, occorre quindi modificare l'approccio valutativo, passando dal classico studio del "place in therapy" a quello "place in pathway", volto a definire il posizionamento di un farmaco all'interno del PDTA. Un siffatto passaggio consentirebbe di affrontare, contestualmente alle questioni riguardanti il farmaco, anche quelle inerenti i test diagnostici: dalla loro valutazione, alle modalità di esecuzione in centri appositamente identificati secondo criteri concordati, fino al loro rimborso e all'eventuale inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA). Tutto ciò a garanzia dell'omogeneità di trattamento a livello nazionale, per evitare le frammentazioni che sono alla base delle disuguaglianze nell'accesso alle cure.

Per supportare questo mutamento di visione, giocano un ruolo cruciale i dati, in particolare quelli derivanti dalla pratica clinica: i real-world data (RWD). Occorre, dunque, individuare nuove modalità con cui impiegare questi dati per la valutazione di un farmaco agnostico, stabilendo le strategie in grado di collegare le decisioni regolatorie alla real-world evidence (RWE). Si potrebbe immaginare, per esempio, una ammissione alla rimborsabilità di un farmaco vincolata all'acquisizione di RWD, con rivalutazioni periodiche dei dati in grado di guidare eventuali modifiche delle decisioni regolatorie precedentemente assunte. In questa maniera si creerebbe uno strumento di valutazione capace di generare le conoscenze che non sono disponibili al momento dell'assunzione delle prime decisioni.

Oltre ai fini delle decisioni regolatorie, i dati sono fondamentali anche per la valutazione del PDTA oncologico, in quanto rappresentano la base per il calcolo di specifici indicatori. In tale direzione si è mossa l'esperienza dalla Fondazione Periplo, come riportato nel contributo di Conte², che ha applicato indicatori comuni ai PDTA di 5 differenti Regioni Italiane, analizzando le informazioni di quasi 20.000 donne affette da carcinoma della mammella. Da questa ricerca è emersa la forte necessità di integrare tutte le informazioni a disposizione. Infatti, è ormai conclamato che i dati sanitari amministrativi, normalmente impiegati per la costruzione degli indicatori, sebbene di indubbio valore, non sono sufficienti per fotografare la nuova oncologia e devono necessariamente essere arricchiti da altre informazioni (per es., dati sul profilo mutazionale, sulla familiarità dei tumori, sullo stile di vita e su variabili non strettamente cliniche).

I dati, inoltre, sono la chiave di volta per comprendere la complessità alla base dell'oncologia mutazionale. Tale complessità, come emerge dal contributo di Marchetti³, è l'essenza stessa dell'oncologia di precisione. Infatti, non è sufficiente parlare di associazione tra farmaco e mutazione (principio alla base dei farmaci agnostici), ma occorre considerare anche le alterazioni del microbiota, la presenza di eventuali patologie concomitanti e dei relativi trattamenti; tutti fattori che possono interferire con la risposta a un dato farmaco, nonostante questo possa essere altamente specifico per la mutazione riscontrata nel paziente. È importante, pertanto, non considerare la medicina di precisione come una sorta di sofisticata "stratificazione" della popolazione per la presenza o meno di una mutazione, bensì nell'intera sua complessità legata al singolo individuo.

La complessità del sistema dovrebbe essere contemplata a partire dai progetti di ricerca fino ad arrivare alla valutazione del singolo caso a cura del gruppo multidisciplinare denominato Molecular Tumor Board (MTB). Governare tale complessità comporterebbe vantaggi, non solo per la salute del singolo paziente che riceve il farmaco con la più elevata probabilità di risposta, ma anche per i propri familiari e per l'intero Sistema Sanitario.

Seguendo il percorso logico delineato, appare sempre più chiaro che la reale innovatività dell'oncologia mutazionale, non risiede tanto, o esclusi-

vamente, nei nuovi farmaci "agnostici" o nei test di profilazione genomica, ma nella capacità di definire e attuare una nuova governance basata su MTB, PDTA e RWE. Quindi, come richiamato in altri contesti⁴⁻⁷, gli elementi chiave per governare la complessità dell'oncologia mutazionale, senza esserne travolti, sono:

- l'istituzione dei MTB nell'ambito delle reti oncologiche regionali secondo criteri ben definiti circa il numero e la loro composizione;
- la definizione delle modalità per l'accesso e la rimborsabilità dei test di profilazione genomica, contestualmente a quelle per i farmaci "agnostici", valutando un eventuale loro inserimento nei LEA;
- l'implementazione di una piattaforma genomica nazionale in grado di raccogliere RWD da integrare con le informazioni già esistenti, in modo da generare nuove conoscenze e consentire una valutazione in itinere del nuovo modello di cura e gestione del paziente.

Il processo di cambiamento è stato intrapreso; ora è importante raggiungere un consenso clinico, regolatorio e istituzionale in grado di costruire basi solide su cui far poggiare l'oncologia mutazionale e trasformarla in una realtà di cura per tutti i pazienti che ne abbiano necessità.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Popoli P. La valutazione regolatoria dei farmaci oncologici agnostici. *Recenti Prog Med* 2021; 112: 807-10.
2. Conte P. Target therapy e governance: il PDTA del tumore della mammella della Rete Oncologica Veneta. *Recenti Prog Med* 2021; 112: 816-20.
3. Marchetti P. Valutazione agnostica delle terapie immunologiche in monoterapia e in associazione: impatti sulla governance clinica e sul percorso del paziente. *Recenti Prog Med* 2021; 112: 811-5.
4. Alleanza Contro il Cancro (ACC). Linee guida per la istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli Istituti di Alleanza Contro il Cancro. 2020.
5. Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM). Raccomandazioni 2020 - Tumor Board Molecolare. 2020.
6. Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Federazione dei Gruppi Oncologici Cooperativi Italiani (FICOG). Test molecolari e terapia target in oncologia. Workshop 4 e 17 Novembre 2020.
7. Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Alleanza Contro il Cancro (ACC), Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM), Periplo, Collegio Italiano dei Primari Oncologi Ospedalieri (CIPOMO), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia diagnostica (SIAPEC), Cittadinanzattiva, Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) e Fondazione per la Medicina Personalizzata (FMP). Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia. *I Supplementi di Politiche Sanitarie* 2020; 21: 1-12.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Carlo Piccinini
Via Magnanelli 6/3
40033 Casalecchio di Reno (Bologna)
E-mail: piccinini@fondazioneres.it