

## La valutazione regolatoria dei farmaci oncologici agnostici

PATRIZIA POPOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Superiore di Sanità, Roma.

*Pervenuto su invito il 27 ottobre 2021.*

**Riassunto.** La transizione dal modello tradizionale a quello mutazionale in oncologia rappresenta un cambiamento cruciale, non solo dal punto di vista nosologico, essendo il nuovo approccio non più strettamente legato alla localizzazione anatomica e all'istologia come quello tradizionale, ma anche dal punto di vista dell'adattamento del sistema sanitario e di quello regolatorio al nuovo paradigma. I farmaci oncologici cosiddetti "agnostici" rappresentano quindi una sfida per quanto riguarda non solo lo sviluppo clinico delle molecole, ma anche l'approccio diagnostico-terapeutico e regolatorio da seguire per l'autorizzazione e la valutazione di questi farmaci.

**Parole chiave.** Farmaci oncologici agnostici, oncologia mutazionale, sviluppo clinico, valutazione.

L'introduzione del modello mutazionale in oncologia viene spesso considerata un vero e proprio cambio di paradigma dal punto di vista nosologico, aprendo la strada a un approccio non più strettamente legato alla localizzazione anatomica e all'istologia (come previsto dal modello tradizionale) ma focalizzato sul pattern mutazionale in maniera trasversale rispetto all'istologia. Se, e in che misura, questo approccio abbia la potenzialità di cambiare sostanzialmente il modo in cui i pazienti possono essere trattati è tutt'ora un argomento molto discusso<sup>1</sup>. C'è chi parla di questa innovazione come del futuro dell'oncologia, ma, allo stesso tempo, un altro punto di vista più prudente mette in evidenza le diverse criticità del nuovo approccio<sup>2</sup>, dal momento che nella maggior parte dei tumori non è identificabile una singola mutazione genetica e che comunque, anche quando esistono alterazioni molecolari comuni, l'appartenenza a differenti istologie non può essere considerata indifferente. Quello che è certo è che i farmaci oncologici agnostici rappresentano una sfida per l'adattamento o, per meglio dire, per l'evoluzione di tutto il percorso del farmaco, non solo del suo sviluppo clinico, ma anche dell'iter diagnostico-terapeutico e dell'approccio regolatorio da seguire per la loro autorizzazione e valutazione. Dal punto di vista dello sviluppo clinico, in particolare, si assiste a un netto cambiamento del processo. Come illustrato nella figura 1, liberamente rielaborata da Hierro et al.<sup>3</sup>, il classico sviluppo di un farmaco in oncologia tradizionale prevede la sperimentazione su popolazioni di pazienti omogenee per istologia, con gruppi numericamente rilevanti, seguendo la sequenza canonica in tre fasi (fase 1, fase

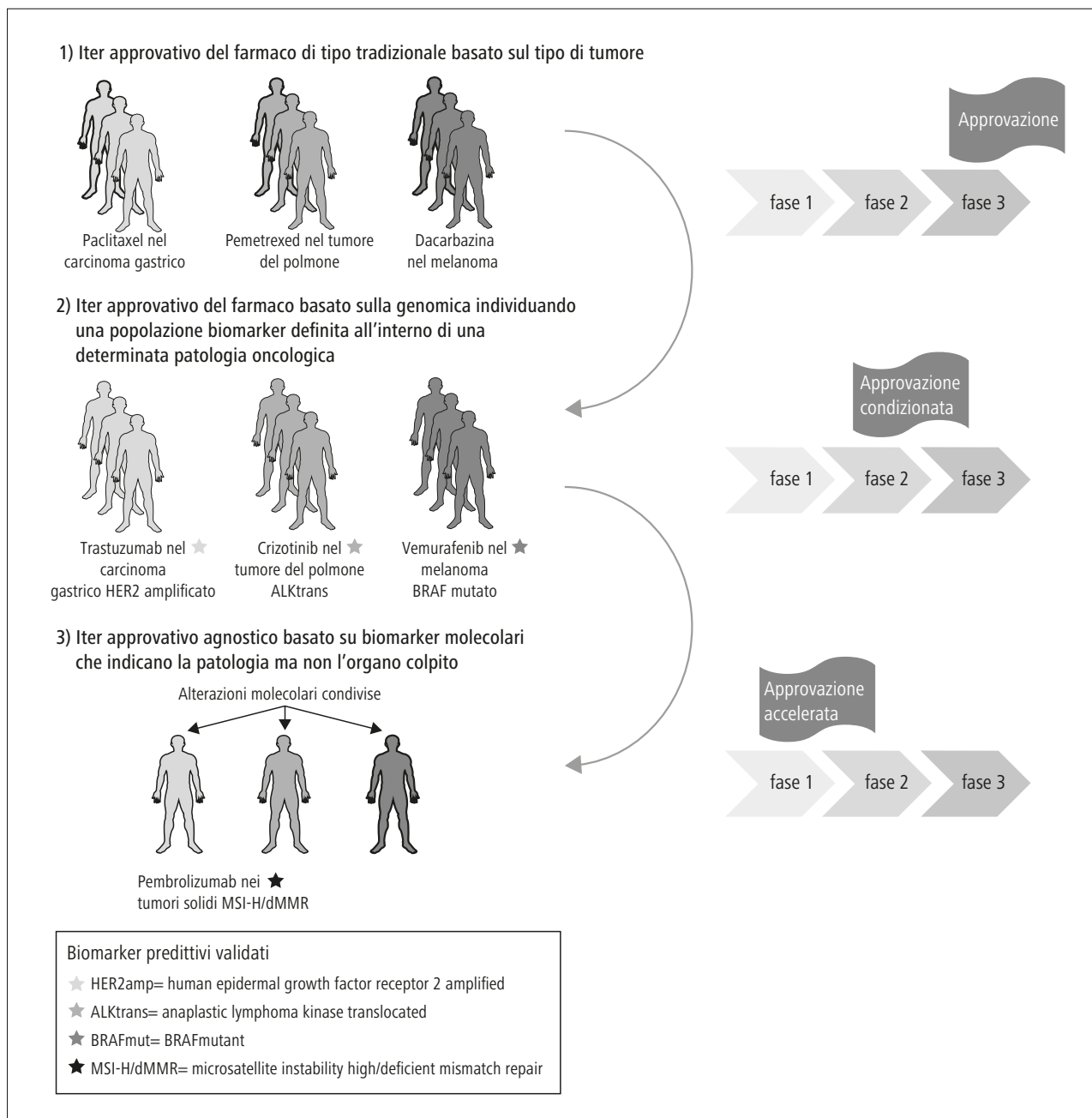
*The regulatory evaluation of tumor-agnostic drugs.*

**Summary.** The transition from the traditional to the mutational model in oncology represents a crucial change, not only from the nosological point of view, since – unlike the traditional one – the new approach is no longer strictly linked to anatomical localization and histology, but also from the point of view of adaptation of the health and regulatory systems to the new paradigm. Agnostic oncology therefore represents a challenge for the evolution of the entire path of the drug, not only for its clinical development, but also concerning the diagnostic-therapeutic and regulatory approach to be followed for the authorization and evaluation of these drugs.

**Key words.** Clinical development, evaluation, tumor agnostic drugs.

2, fase 3), con approvazione dopo la conclusione degli studi di fase 3. Per i farmaci a bersaglio molecolare la strategia di sviluppo è abbastanza vicina a quella tradizionale, in quanto i farmaci vengono studiati comunque in popolazioni di pazienti omogenee per istologia; in molti casi, tuttavia, essi vengono autorizzati con un'approvazione condizionata a fronte di studi di fase 2. L'approccio "histology agnostic" prevede invece che il farmaco venga studiato contemporaneamente su istologie diverse e si può arrivare alla registrazione a seguito di un'approvazione di tipo accelerato con piccoli studi non controllati di fase 1-2.

È chiaro che questo nuovo percorso di sviluppo comporta la necessità di ridefinire anche la nostra modalità di approcciare e di valutare questi farmaci. Un rapporto di Kearney<sup>4</sup> è dedicato proprio a come i sistemi sanitari debbano prepararsi ai Tumour-Agnostic Treatment facendo riferimento a tre aree di focalizzazione: la prima è quella della conoscenza e consapevolezza (e quindi poi della prioritizzazione) da parte della comunità scientifica; la seconda è un focus sui processi di valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment - HTA), di rimborso e di sostenibilità di queste terapie; infine, l'ultimo aspetto, molto importante, è quello delle infrastrutture diagnostiche, che rappresentano in questo settore un elemento molto critico. Dal punto di vista della valutazione HTA è fondamentale che ci sia l'accettazione del nuovo processo e anche l'accettazione di nuove fonti di dati. Secondo il rapporto di Kearney si dovrebbe quindi seguire un percorso a step progressivi il cui punto di arrivo è rappresentato dalla messa in opera di un percorso adattativo per la valu-



**Figura 1.** L'evoluzione del framework approvativo dei farmaci oncologici. Modificata da: Hierro et al.<sup>1</sup>.

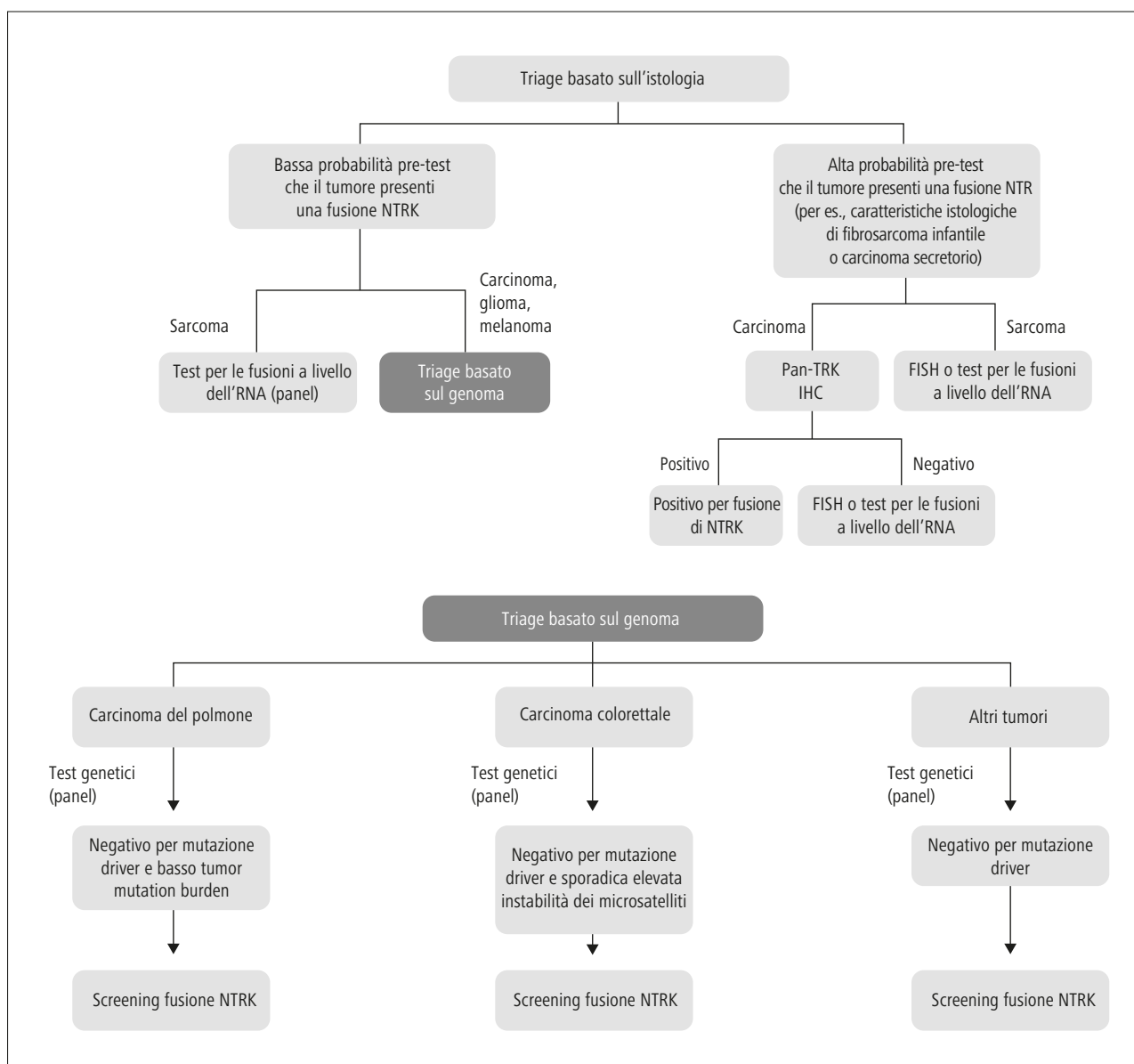
tazione delle terapie, accettando le evidenze derivanti da basket trial e da metodologie non tradizionali in generale. Sebbene sul piano teorico i basket trial rappresentino un metodo di studio adeguato per questa tipologia di farmaci, nella maggior parte dei casi le evidenze disponibili al momento della registrazione sono molto limitate (studi non controllati, piccolissimi numeri, risultati spesso fortemente eterogenei), e questo comporta delle difficoltà non indifferenti nella valutazione della reale efficacia del farmaco rispetto alle alternative già disponibili e, quindi, nella decisione di ammetterlo o meno alla rimborsabilità da parte

del Servizio Sanitario Nazionale. Di fronte a una situazione di questo tipo si possono avere due diversi approcci: il primo, di tipo tradizionale, porterebbe a rimborsare il farmaco solo per le tipologie di tumore effettivamente studiate, sia pure in un numero minimo di pazienti. Questo però significherebbe applicare una logica tradizionale a una modalità di studio che tradizionale non è. Il secondo approccio, quello che poi si è deciso di seguire nella Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA, è quello di accettare l'idea di una strategia tissue-agnostic e provare a gestire il farmaco di conseguenza. Questo approccio adattati-

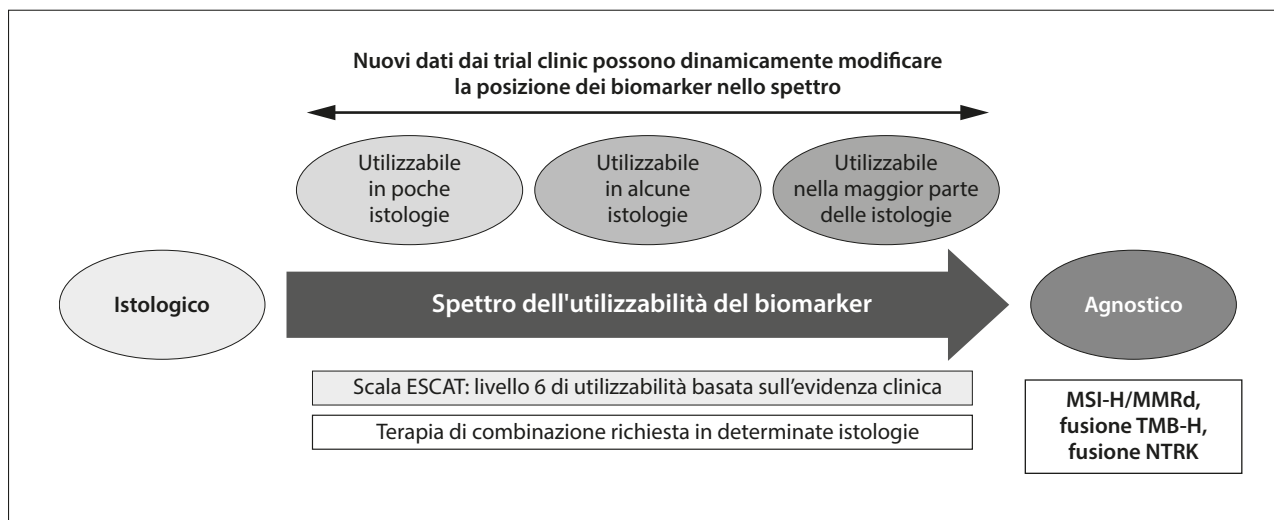
vo comporta naturalmente delle difficoltà, perché in questo modo non viene più valutato soltanto il place in therapy di un farmaco, ma si deve provare a definire l'intero iter diagnostico-terapeutico, considerando cioè il farmaco come parte integrante di un percorso. Va quindi definito quali centri possono utilizzare il farmaco, va istituito un team multidisciplinare (collegato alle reti oncologiche) che stabilisce quali pazienti vengono sottoposti a test e quali sono i test da utilizzare. Si potrebbe anche pensare di utilizzare un algoritmo decisionale: nella figura 2 è riportato a puro titolo esemplificativo quello utilizzato dallo Sloan Kettering Cancer Center<sup>5</sup>.

Se i team multidisciplinari si attenessero a un algoritmo decisionale comune, se cioè si utilizzasse un ap-

proccio uniforme, questo consentirebbe anche un'omogeneità di presa in carico dei pazienti a livello delle singole realtà locali. Con questo tipo di farmaci, infatti, le disomogeneità e le disuguaglianze di accesso tra una Regione e l'altra rischiano di amplificarsi in maniera molto significativa. La necessità di considerare il farmaco come parte integrante di un percorso può quindi essere riassunta con alcune parole chiave. La prima è "multidisciplinarietà": è indispensabile infatti la presenza di un team multidisciplinare in grado di orientare la diagnosi e la terapia. Ci deve essere un'integrazione, che è rappresentata dalla necessità di collegamento con le reti oncologiche, e ci deve essere la messa a punto dei criteri ai fini della "standardizzazione" e "omogeneità" della presa in carico, che rappresentano le altre



**Figura 2.** L'algoritmo decisionale del Memorial Sloan Kettering Cancer Center prevede anche un "trriage genomico" oltre a quello basato sull'istologia per identificare con sempre maggiore precisione i tumori trattabili con inibitori di TRK. Modificata da: Solomon et al.<sup>5</sup>.



**Figura 3.** Spettro dell'utilizzabilità del biomarker.  
Modificata da: Tarantino et al.<sup>6</sup>.

parole chiave. Si tratta in ogni caso di trattamenti per i quali, anche una volta approvati, residua un'incertezza importante, perché siamo di fronte a dati molto meno completi di quelli che sarebbero necessari, e c'è incertezza anche sulla piena realizzabilità del percorso diagnostico-terapeutico nelle diverse realtà locali.

Un altro aspetto critico è rappresentato dai test diagnostici, il cui costo, che non rientra al momento nei livelli essenziali di assistenza, è un ulteriore (e spesso non facilmente quantificabile) aggravio per il servizio sanitario. Non può infine essere trascurato il problema della separazione tra i percorsi autorizzativi e di rimborso dei farmaci e quelli dei test diagnostici: questa separazione comporta una criticità ulteriore in termini di affidabilità e di omogeneità del percorso diagnostico-terapeutico.

Come può essere gestita questa incertezza? Non è facile rispondere a questa domanda ma, per esempio, si potrebbe pensare ad accordi di durata relativamente breve che consentano una rivalutazione nel tempo del valore del farmaco, a fronte dell'acquisizione di dati generati da ulteriori studi, oppure provenienti dai registri AIFA o altri dati real-world che possano integrare un livello di conoscenza che è ancora incompleto al momento dell'approvazione.

Ma tornando all'interrogativo iniziale, l'oncologia mutazionale può quindi essere considerata come l'oncologia del futuro? Al momento non è possibile dirlo, ma sicuramente interessante è la riflessione di Taranti-

no et al.<sup>6</sup>, che alla polarizzazione binaria tra oncologia mutazionale e oncologia "tradizionale" tissue-based contrappongono l'idea di uno spettro dinamico di actionability (cioè un *continuum* di mutazioni che risultano actionable in un numero crescente di istologie, fino a mutazioni che possono essere considerate actionable indipendentemente dall'istologia) (figura 3).

*Conflicto di interessi:* l'autrice dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

1. Brazil R. Are tumour-agnostic approaches the future for oncology? *Cancerworld* 2020; 18 giugno.
2. Photopoulos J. A hopeful revolution in cancer care. *Nature* 2020; 585: S16-S18.
3. Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Garralda E. Agnostic-histology approval of new drugs in oncology: are we already there? *Clin Cancer Res* 2019; 25: 3210-9.
4. Thomas M, Vora D, Schmidt H. Preparing health systems for tumour-agnostic treatment. A. T. Kearney Analysis. Disponibile su: <https://bit.ly/3mpJdbd> [ultimo accesso 29 ottobre 2021].
5. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 8): viii16-viii22.
6. Tarantino P, Mazzeo L, Marra A, Trapani D, Curigliano G. The evolving paradigm of biomarker actionability: Histology-agnosticism as a spectrum, rather than a binary quality. *Cancer Treat Rev* 2021; 94: 102169.