

Negli ultimi anni, l'oncologia sta attraversando un periodo di profondo cambiamento e la parola "precisione" ha assunto un ruolo sempre più rilevante, divenendone parola chiave nello sviluppo di nuove tecnologie avanzate. Lo sviluppo di nuovi farmaci, infatti, si è focalizzato verso un perfezionamento della terapia personalizzata, ovvero quella "su misura" per lo specifico paziente in trattamento. Da qui è nato il concetto di "oncologia di precisione", che possiede l'obiettivo

primario di combattere il tumore mediante strategie basate sulle caratteristiche del singolo caso, al fine di migliorare l'attività e l'efficacia dei trattamenti contro il tumore e rispettare la qualità di vita dei pazienti. Le specifiche alterazioni di una sequenza genica, Rna o proteina che presentino alterazioni molecolari, in un paziente con neoplasia, ne diventano ora target di un trattamento individualizzato. Si passa, così, dall'approccio classico, che prevedeva la categorizzazione della neoplasia sulla base dell'organo da cui prende origine

e del tipo istologico, ad una terapia basata sul profilo molecolare. A partire da questo scenario si sviluppano i farmaci agnostici, dal greco "ignoto", appartenenti alla categoria delle target therapy, che colpiscono le cellule neoplastiche in maniera selettiva sfruttando la presenza di bersagli molecolari generati da specifiche mutazioni.

Secondo il Rational (The Italian Register of Actionable Mutations) il 45% dei malati oncologici possiede specifiche mutazioni per le quali sono disponibili farmaci già approvati,

dall'ente regolatorio italiano, oppure in fase di sperimentazione, ma solo l'11% dei malati, che hanno ottenuto una profilazione genomica approfondita, riescono poi a ricevere le terapie mirate disponibili. Questi dati mostrano la difficoltà di garantire l'accesso ai farmaci target, facendo emergere così gli ostacoli prescrittivi di medicinali con indicazioni diverse da quelle per le quali è stato autorizzato (uso off-label) ricordando che, secondo normativa, la prescrizione di farmaci in modalità off-label fuori dai percorsi istituzionali

NUOVE STRATEGIE

Oncologia di precisione e farmaci agnostici,
un nuovo paradigma per il trattamento dei tumori solidi

di FRANCESCO CATTEL, ELEONORA CASTELLANA

prevede l'erogazione del farmaco a totale carico del Centro Prescrittore. Queste difficoltà, anche di natura economica, portano ad una significativa limitazione all'accesso delle cure, non compatibili con la pratica clinica, determinando importanti differenze all'accesso del farmaco tra i vari Centri Prescrittivi e Regioni. Inoltre, l'accesso a farmaci off-label sulla base dei profili genomici, rischia di non creare conoscenza clinica e miglioramento dei percorsi terapeutici se non avviene all'interno di studi clinici disegnati per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti. Considerato l'estremo grado di frammentazione genetica dei tumori, tali studi impongono una dimensione nazionale, con il coinvolgimento di numerosissime istituzioni e il reclutamento di alti numeri di pazienti. Per tali caratteristiche, questi studi possono diventare uno strumento di governance dell'accesso dei pazienti ai profili genomici e ai nuovi farmaci, e della valutazione della loro efficacia e cost/benefit in cui le prime fasi di condivisione dei costi dei farmaci sono sostenute dalle aziende farmaceutiche, mentre quelle successive, nelle quali l'evidenza di efficacia è crescente,

“ LE ANALISI COMPARATIVE DI HTA RIMANGONO UNA SFIDA PER LE TERAPIE ONCOLOGICHE AGNOSTICHE ”

dal Sistema Nazionale Sanitario.

Alla base di queste considerazioni, le analisi comparative di Health Technology assessment (Hta), data la specificità d'azione, rimangono una sfida per le terapie oncologiche agnostiche, sia dal punto di vista clinico che economico-normativo. Per questo motivo, le prove cliniche fornite al momento della presentazione dei dossier normativi o di rimborso, possono includere confronti indiretti con dati del mondo reale o analisi intrapazienti. In aggiunta, è rilevante prendere in considerazione i costi associati e il valore intrinseco dei test, considerata la crescente esigenza di sviluppare estese e specifiche piattaforme di profilazione genomica. Questo è essenziale per agevolare l'identificazione dei pazienti e garantire un accostamento efficace a nuovi protocolli terapeutici. Alla luce del nuovo Regolamento Europeo, gli organismi di Hta saranno utili per fornire le strategie e le opportunità finalizzate a costruire un processo di valutazione anche nelle fasi iniziali dando priorità alla determinazione

ed alla valutazione dei test genetici per terapie tumore-agnostiche, in un panorama in cui non sono presenti precedenti solidi di letteratura. Alcuni sistemi di valutazione di Hta stanno sviluppando o sono in procinto di sviluppare linee guida interne specifiche per la valutazione delle terapie tumorali agnostiche. Questo approccio si rivelerebbe essenziale e vantaggioso nel garantire che le future terapie tumorali agnostiche siano valutate in modo uniforme e coerente, ponendo nuove sfide in termini non solo clinici ed etici, ma anche di coerenza tra costo e valore. È chiaro che ci si pone davanti ad una importante sfida in cui si assiste ad un aumento dell'efficacia, in termini di risposta e di riduzione delle reazioni avverse, ma anche ad un aumento di costi come quelli della diagnostica. In questo modo il rapporto costo-efficacia favorevole non sarà immediato. Risulta quindi sempre più importante investire nell'Hta, in termini di conoscenza e formazione, al fine di indirizzare i decisori verso percorsi di sostenibilità più appropriati.

PER APPROFONDIRE

- Frittella, A. Lalli, e F. F. Bernardi, "Valutazione Hta dei farmaci agnostici: il ruolo di larotrectinib nel trattamento delle neoplasie solide Ntrk", *Boll. Sifo*, vol. 69, fasc. 2, pp. 108-133, mar. 2023.
- L. Gozzo, "Farmaci agnostici | SIF Magazine", www.sifweb.org/sif-magazine. Consultato: 5 novembre 2023. [Online]. Disponibile su: <https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/sifweb.org/sif-magazine/articolo/i-farmaci-agnostici-e-le-nuove-frontiere-della-medicina-di-precisione-in-oncologia-2023-08-17>
- Normanno N, De Luca A, Abate RE, Morabito A, Milella M, Tabbò F, Curigliano G, Masini C, Marchetti P, Pruneri G, Guarneri V, Frassinetti GL, Fasola G, Adamo V, Daniele B, Berardi R, Feroce F, Maiello E, Pinto C. Current practice of genomic profiling of patients with advanced solid tumours in Italy: the Italian Register of Actionable Mutations (Rational) study. *Eur J Cancer*. 2023 Jul; 187:174-184. doi: 10.1016/j.ejca.2023.03.027. Epub 2023 Mar 30. PMID: 37167765.
- Brogaard N., Abdul-Ghani, R., Bayle A., Henderson N., Bréant A, and Steuten, L. (2022) Learnings from the Assessments of Entrectinib and Larotrectinib: Health Technology Assessment Challenges Associated with Tumour-Agnostic Therapies. *Ohe Contract Research*. Available from <https://www.ohe.org/publications/learnings-assessments-entrectinib-and-larotrectinib-health-technology-assessment/>