

Oncologia di precisione, scenari terapeutici aperti da profilazione genomica. Incontro Sifact a Bologna

L'oncologia di precisione - modalità terapeutica basata sull'impiego di farmaci in grado di agire in maniera selettiva su tumori che presentano specifiche caratteristiche molecolari - richiede lo studio delle caratteristiche genetico-molecolari dei tumori di ogni singolo paziente ed è possibile principalmente grazie alla tecnologia Ngs



L'oncologia di precisione - modalità terapeutica basata sull'impiego di farmaci in grado di agire in maniera selettiva su tumori che presentano specifiche caratteristiche molecolari - richiede lo studio delle caratteristiche genetico-molecolari dei tumori di ogni singolo paziente ed è possibile principalmente grazie alla tecnologia Ngs

L'oncologia di precisione - modalità terapeutica basata sull'impiego di farmaci in grado di agire in maniera selettiva su tumori che presentano specifiche caratteristiche molecolari - richiede lo studio delle caratteristiche genetico-molecolari dei tumori di ogni singolo paziente ed è possibile principalmente grazie alla tecnologia Ngs (Next generation sequencing). Questo il tema dell'evento "Profilazione genomica e nuovi scenari terapeutici" organizzato a Bologna in modalità ibrida da Sifact (Società italiana di farmacia clinica e terapia), al quale hanno partecipato esperti italiani di riferimento internazionale. L'oncologia mutazionale - ha detto la prof.ssa **Alessandra Stancari**, direttrice della Farmacologia clinica del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna - rappresenta un cambiamento culturale che ha effetti significativi non solo sulla salute dei pazienti ma anche sull'organizzazione del Servizio sanitario nazionale (Ssn) e richiede un aggiornamento radicale e un governo dei nuovi strumenti disponibili, con particolare riferimento alle procedure diagnostiche, alla gestione dei dati o all'accesso ai nuovi farmaci oncologici. In questo cambiamento, anche il farmacista del Ssn è chiamato a dare il proprio contributo, non solo nel ruolo di

«Da un modello target tradizionale ci siamo velocemente trovati nel mondo dell'agnostico per poi affrontare l'attualità del mutazionale» ha specificato la dott.ssa **Marina Coppola**, direttrice del Dipartimento di Oncologia Traslazionale e dei servizi trasversali, Uoc Farmacia dell'Istituto Oncologico Veneto Irccs «dove il punto di partenza non è la sede della malattia o l'identificazione di geni noti e farmaci già registrati, ma la ricerca di mutazioni non solo azionabili da una terapia ma anche responsabili di resistenza e quindi inefficacia della terapia. Ci si proietta dunque in un mondo di ricerca, con farmaci non ancora registrati. Occorre quindi conoscere l'intero scenario di biologia molecolare dei tumori per poter fare valutazioni superiori».

Il Prof. **Vincenzo Bronte**, direttore scientifico dell'Istituto Oncologico Veneto e professore ordinario di Immunologia presso l'Università di Verona, nella sua lectio magistralis introduttiva ha evidenziato gli sviluppi terapeutici che derivano dalla conoscenza del ruolo di induttori di disfunzioni del sistema immunitario svolto dalle cellule mieloidi. In particolare, cFlip e Stat3 costituiscono i driver dell'attività immunosoppressiva delle cellule mieloidi-condizionate dal tumore. Interferendo con questi circuiti alterati si stanno sperimentando trattamenti mirati a contrastare la tempesta citochinica nel Covid-19, che si è vista essere associata ad alterazione della mielopoiesi e a disfunzioni dei monociti e dei neutrofilo, con passaggio da prolungata risposta infiammatoria a 'silenzio immunitario' pericoloso per la vita. Lo scopo ultimo è la ricerca di nuovi farmaci che si è concretizzata, per esempio, con l'approvazione di baricitinib. Questo tipo di ricerca basato sulla tipizzazione e sull'identificazione molecolare dei meccanismi patogenetici costituisce il razionale per sviluppare terapie bersaglio anche contro tumori solidi che per esempio non rispondono all'immunoterapia e che mostrano risposta ad anticorpi anti-interleuchina-6, come è stato dimostrato su modello animale.

La dott.ssa **Valeria Tosello**, Uoc Immunologia e Diagnostica molecolare oncologica dell'Istituto Oncologico Veneto, ha illustrato i passaggi che, partendo dal test molecolare, portano alla valutazione dell'azionabilità clinica delle mutazioni in oncologia. «Nel cancro polmonare non a piccole cellule (Nslc) la genomica oncologica ha avuto lo sviluppo maggiore, con molteplici farmaci registrati diretti a diverse mutazioni. Alcuni geni rilevanti da testare sono stati identificati per primi (Alk, Ros1 ed Egfr) per una terapia di prima linea, ai quali si sono poi aggiunti Braf, Kras, Met, Ret e Ntrk. Ciò ha portato all'emanazione nel 2020 di linee guida sulla profilazione genomica da parte dell'Esmo riguardante anche il cancro ovarico, il cancro prostatico e il colangiocarcinoma, dove si raccomanda una profilazione estesa

emergenti che possono entrare in studi di ricerca clinica. Si va dunque, soprattutto nel caso del tumore del polmone, verso un 'comprehensive genomic profiling' (Cgp) che prevede l'analisi di varianti a singolo nucleotide, gli 'indels' (piccole inserzioni e delezioni) e le fusioni, al fine di una migliore stratificazione, con pannelli molto ampi (più di 70 geni) utili a valutare anche il carico tumorale e l'instabilità microsatellitare. L'esame istologico resta fondamentale ma un grande sviluppo ha avuto la biopsia liquida». Il risultato dell'Ngs, ha aggiunto Tosello, va verificato per individuare le 'vere' amplificazioni di una mutazione e, grazie all'ausilio di banche dati avanzate e alla consultazione della letteratura, si possono individuare dati sperimentali su molecole potenzialmente in grado di essere efficaci su varianti per le quali non esistono farmaci registrati.

Ulteriori approfondimenti sulla profilazione Ngs dei tumori e sulle valutazioni terapeutiche nell'ambito dei Mtb sono stati esposti dal prof. **Stefano Indraccolo**, Discog, Università di Padova, Uosd Oncologia di base sperimentale e traslazionale, Iov. «Le finalità del Mtb» ha spiegato «sono: la discussione di eventuali opzioni terapeutiche dopo profilazione genetica del tumore (o del plasma); la discussione multidisciplinare in cui oltre agli aspetti genetici vengono considerati elementi quali le comorbilità, il performance status, linee precedenti di trattamento, etc.; possono essere anche uno strumento educativo in centri accademici partecipanti». Tra i casi discussi dal Mtb, ha precisato Indraccolo, rientrano i tumori rari, senza discriminazione in base all'istotipo, ma anche tumori comuni come il carcinoma mammario purché le terapie standard si siano rilevate inefficaci, inoltre i casi sottoposti dal Gom dovrebbero avere un performance status adeguato (0/I) e un'aspettativa di vita di almeno sei mesi. «Nella maggior parte dei casi viene svolta una profilazione Ngs di tipo Cgp (generalmente > 100 geni)» ha proseguito. «La profilazione genetica viene svolta preferenzialmente a partire da Dna/Rna estratti da biopsia tissutale ma se il tessuto non è disponibile/adeguato può essere considerata la profilazione su cfDna da plasma; il test dovrebbe comunque essere eseguito in laboratorio di riferimento regionale». Da notare che non esiste ancora una unica scala standard per la classificazione delle mutazioni in relazione al trattamento (tiering): attualmente vi sono tre principali scale di tiering (Escat, OncoKb, Jcr). «La composizione del Mtb è variabile, ci sono alcuni componenti fissi ed altri che intervengono su chiamata. Alcune figure sono quasi sempre presenti, quali l'oncologo medico e il patologo, altre quali il genetista, il biologo molecolare, il bioinformatico sono spesso presenti, altre ancora (bioeticista, farmacista) lo sono più raramente» ha affermato Indraccolo. Un tempo appropriato di refertazione per l'Mtb dalla presa in carico del paziente sembra corrispondere a 28 giorni. «Alcune regioni

la discussione del caso da parte dell'Mtb. In futuro ci saranno sicuramente i riferimenti a livello nazionale [decreto istitutivo dei Mtb a livello nazionale]. Si tenga presente» ha sottolineato Indraccolo «che in oncologia il costo della diagnostica molecolare è pari solo al 6% della spesa globale (mentre il costo dei farmaci oncologici è pari circa al 56,5% e le spese legate all'ospedalizzazione al 32%)».

Passando ad ambiti che più coinvolgono la farmacia ospedaliera, la dott.ssa **Lucia Magnano** - settore Assistenza ospedaliera, Area Governo del farmaco e dei dispositivi medici, direzione generale Cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna – ha spiegato come l'accesso 'anticipato' ai farmaci si basi su: conduzione di studi adattivi (si veda sotto, NdR), approvazioni accelerate dei farmaci da parte di Fda ed Ema, accesso precoce rispetto a rimborsabilità Aifa. «Per i farmaci già autorizzati per la commercializzazione dalla Comunità europea, su parere favorevole di Ema e in attesa della valutazione ai fini della rimborsabilità da parte di Aifa, è stata istituita una nuova sezione denominata C(nn) [classe C non negoziata]» ha ricordato Magnano. A tale proposito, ha aggiunto, «i farmaci in Cnn a prezzo simbolico rappresentano un modo per accedere precocemente all'uso del farmaco, senza aggravio di spesa extra Lea. L'approccio utilizzato a livello regionale garantisce uniformità di accesso alle cure. L'impatto di spesa per un certo periodo è ridotto, ma al momento della rimborsabilità la coorte selezionata nel tempo, per trattamenti di lunga durata, può essere ampia e l'impatto economico iniziale può essere importante». In conclusione, ha detto Magnano, riguardo l'accesso anticipato ai farmaci, «l'auspicio è di avere tempi più rapidi di valutazione per la rimborsabilità, in particolare per quei farmaci che abbiano dimostrato benefici clinicamente rilevanti, e di utilizzare delle forme di early access, attraverso i canali già disponibili, con un forte coordinamento tra Regione e le diverse realtà aziendali per garantire uniformità di accesso alle cure».

La dott.ssa **Oriana Nanni** – Programma Unico innovazione e Ricerca Ausl Romagna Irst Irccs, Uoc Biostatistica e sperimentazioni cliniche Irst Irccs – ha evidenziato lo sviluppo quali/quantitativo delle sperimentazioni cliniche negli ultimi dieci anni, dovuto a vari motivi: l'avvento degli spazi 'omici' (metaboloma [piccole molecole], proteoma [proteine], trascrittoma [mRna], genoma [Dna]), l'evoluzione dei disegni degli studi (come i disegni adattivi che prevedono modifiche nel protocollo di studio predefinite e giustificate relative a criteri di inclusione/esclusione, regime di trattamento, dosaggio del farmaco, etc. oppure gli 'umbrella trial' e i 'basket trial' che prevedono l'inserimento nel protocollo di pazienti con diverse patologie), la varietà

dei medicinali per le terapie avanzate (terapia genica, terapia cellulare somatica, ingegneria tissutale, terapie avanzate combinate), l'esplosione delle piattaforme molecolari, la complessità degli studi clinici (procedure centralizzate, procedure ripetute, tempistiche). Fondamentale è disporre di un buon team di ricerca, che si basa, ha detto Nanni, su « fiducia reciproca, formazione e competenza, ruoli chiari, suddivisione del lavoro, strumenti condivisi, gestionale informatizzato, confronto periodico tra i componenti».

La prof.ssa **Valentina Guarneri** – Discog, Università di Padova, Oncologia 2, Istituto Oncologico Veneto Irccs – ha analizzato i compiti del Mtb, dalla selezione del paziente alla definizione del protocollo di cura. «Gli obiettivi operativi dell'Mtb della Regione Veneto sono: criteri di selezione dei pazienti, identificazione dei test molecolari da eseguire, applicativo per monitoraggio e registrazione, criteri per l'individuazione di laboratori accreditati, percorso diagnostico terapeutico dedicato, criteri di accesso al farmaco e priorità di scelta, criteri per definire le tariffe delle prestazioni». L'aspetto più problematico è il concetto di 'actionability', ha osservato Guarneri. «Nella maggior parte dei casi, seguendo i criteri Escat 1 e 2 dell'Esmo, con raccomandazioni forti, si identificano agevolmente i farmaci da usare, senza ricorrere ai Mtb. Occorrerebbe poi cautela nella ricerca di farmaci off-label sia per il costo in caso di grandi numeri, sia per l'estrema eterogeneità di assistenza sul territorio laddove bisognerebbe garantire a ogni paziente le stesse opportunità di cura».

Ha quindi ripreso la parola la **dott.ssa Coppola** per approfondire il tema dei criteri di accesso e prioritizzazione a farmaci agnostici e test genomici. «L'approccio non è più legato alla localizzazione anatomica e alla istologia del tumore ma alla mutazione» ha ricordato. «Da una parte l'utilizzo di farmaci privi di Aic (autorizzazione all'immissione in commercio) con evidenze degli studi clinici non robuste (fase I o case report), dall'altra l'impiego di pannelli per profilazione con gamma di geni più ampia privi di marchio Ce costituiscono una 'chiusura a doppia mandata' che rende difficile ai farmacisti ospedalieri essere proattivi». In ogni caso, rispetto all'impiego di test molecolari, «il ricorso all'Ngs è giustificato a fronte di un ovarico, carcinoma prostatico e colangiocarcinoma. Mentre è giustificato il ricorso a Ngs in assenza di costi aggiuntivi per carcinoma del colon-retto, endometriale e della vulva, carcinoma delle salivari, neoplasie tiroidee, tumori neuroendocrini». Tra i criteri di accesso alle terapie agnostiche, ha aggiunto, possono rientrare farmaci disponibili attraverso l'accesso precoce, o per i quali siano disponibili evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia avuto efficacia terapeutica, o che siano oggetto di sperimentazione clinica per cui il paziente potrebbe essere eleggibile

Infine, il dott. **Giuseppe Longo**, del Dipartimento di Oncologia ed Ematologia dell'Aou di Modena ha ricordato le linee di indirizzo per un accesso appropriato ai test genomici, specificando che questi ultimi hanno scopo diagnostico e prognostico su neoplasie rare e malattie eredo-familiari, oltre che valore predittivo sull'individuazione di un'alterazione molecolare predisponente a una determinata malattia o che si associ alla risposta al farmaco specifico. «L'appropriatezza di un test Ngs in oncoematologia» ha specificato Longo, deve basarsi su «accuratezza dei risultati, cambiamento della strategia terapeutica e miglioramento dell'outcome dimostrato in studi clinici». La profilazione genomica in onco-ematologia deve far parte integrante dei Pdta di patologia, ha concluso Longo.

Arturo Zenorini