

## Farmaci a indicazione agnostica: una nuova prospettiva terapeutica in oncologia

Alberto Bortolami,<sup>1</sup> Americo Cicchetti,<sup>2</sup> Giuseppe Curigliano,<sup>3</sup> Raimondo Di Liello,<sup>4</sup>  
Matteo Fassan,<sup>5</sup> Paolo Marchetti,<sup>6</sup> Giovanni Pappagallo,<sup>7</sup> Francesco Perrone<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Referente attività tecnico-scientifica Rete Oncologica Veneta-Istituto Oncologico Veneto-IRCCS

<sup>2</sup>Professore Ordinario di Organizzazione Aziendale,  
Direttore di ALTEMS, Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore

<sup>3</sup>Professore Ordinario Oncologia Medica, Direttore Struttura Complessa Divisione Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative,  
Condirettore Programma Nuovi Farmaci, Dipartimento Oncologia ed Emato-Oncologia Istituto Europeo Oncologia - Università di Milano

<sup>4</sup>Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale

<sup>5</sup>Professore Ordinario Anatomia Patologica Università degli Studi di Padova

<sup>6</sup>Professore Oncologia Medica Sapienza Università di Roma,  
Direttore Oncologia Medica Ospedale Sant'Andrea di Roma, Direttore Scientifico IDI-IRCCS

<sup>7</sup>Epidemiologo Clinico Libero Professionista, Silea TV

<sup>8</sup>Direttore Unità Sperimentazioni Cliniche Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale

### 1. INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la crescente capacità di acquisire informazioni sulla caratterizzazione molecolare della malattia oncologica ha permesso di aumentare la conoscenza meccanicistica della biologia tumorale e di amplificare l'utilizzo di terapie mirate (o target), per un numero sempre maggiore di pazienti.<sup>1</sup> Questo tipo di ricerca si integra, senza sostituirlo, all'approccio "classico" basato sull'istopatologia, consentendo, in alcuni casi, di predire la sensibilità a terapie mirate (oncologia mutazionale) e orientare la scelta terapeutica indipendentemente dalla sede del tumore primitivo (approccio agnostico).<sup>2,3</sup>

Lo sviluppo di nuove potenziali opportunità terapeutiche per i pazienti si accompagna, però, alla necessità di un cambiamento culturale e organizzativo della gestione dell'oncologia italiana da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

**Da qui il Gruppo di Lavoro "Farmaci Agnostici in Oncologia", nel cui ambito, avvalendosi della collaborazione di esperti, sono state discusse queste problematiche, identificando criticità e possibili soluzioni per favorire l'implementazione dell'oncologia mutazionale in Italia.**

### 2. LO SCENARIO ATTUALE DELL'ONCOLOGIA AGNOSTICA IN ITALIA

#### 2.1. Le raccomandazioni e documenti di consenso nazionali

Il percorso dell'oncologia ad approccio agnostico, così come l'accesso dei pazienti a terapie target, inizia con l'esecuzione di un test di profilazione molecolare e prosegue con l'interpretazione del dato e la scelta terapeutica. Nell'ambito di questo flusso, **elemento centrale è rappresentato dal Molecular Tumor Board (MTB)** come organismo complementare e integrativo rispetto agli attuali Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM).

Lo sviluppo e l'organizzazione dell'oncologia mutazionale è infatti un tema molto complesso e, nonostante diverse raccomandazioni e documenti di consenso siano stati prodotti negli ultimi anni sull'argomento,<sup>3-5</sup> è mancato un chiaro indirizzo organizzativo a livello nazionale. Questo ha generato grande eterogeneità strutturale, sia regionale che locale, andando potenzialmente a disincentivare alcune Regioni alla diffusione e promozione dell'oncologia mutazionale.

## 2.2. L'organizzazione regionale, le principali criticità e limiti all'accesso

La necessità di un'integrazione fra GOM e MTB, ritenuta una priorità fra i responsabili dell'organizzazione dei servizi sanitari regionali, si accompagna al bisogno di coordinare e gestire al meglio le risorse disponibili nell'ambito del SSN. **Infatti, una corretta e rapida implementazione dell'oncologia mutazionale/agnostica, richiede il superamento di quattro principali criticità oggi presenti:**

- mancanza di una chiara indicazione sulle modalità di **governance del rapporto fra MTB e GOM** e, di conseguenza, del responsabile ultimo della **presa in carico del paziente** (indicazione alla profilazione molecolare, scelta terapeutica, follow-up);
- **poca chiarezza sull'impegno delle professionalità specifiche previste nella composizione dei MTB** (medici, biologi, bioinformatici, farmacologi, data manager, etc.) e la valutazione complessiva del numero di risorse necessarie, dei tempi e dei costi per il lavoro richiesto;
- **mancanza di formazione specifica delle figure professionali, che in alcuni casi non sono ancora inserite negli organigrammi sanitari;**
- **difficoltà all'accesso al test molecolare, spesso di Next-Generation Sequencing (NGS).** L'accesso a questo tipo di profilazione non risulta, infatti, possibile in tutti i centri (in particolare in quelli a basso/medio volume), così come non vi è, in molti casi, condivisione sui pannelli e sulle tecnologie da utilizzare. Ciò comporta non solo una difficoltà nell'interpretazione univoca dei dati, ma anche nella loro condivisione e gestione. Queste criticità amplificano l'eterogeneità dell'assistenza sul territorio nazionale, demandano l'implementazione e la gestione dell'oncologia mutazionale/agnostica alle singole Regioni e **rallentano la creazione di un'unica realtà nazionale.**

Una spinta ad affrontare queste problematiche è stata data dalla recente approvazione in Italia di larotrectinib ed entrectinib.

## 3. L'APPROVAZIONE DELLE PRIME TERAPIE AGNOSTICHE IN ITALIA

### 3.1. Overview sul processo di P&R per larotrectinib ed entrectinib

I due farmaci hanno ricevuto il parere positivo da parte del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) a luglio 2019 e maggio 2020,<sup>6,7</sup> e l'autorizzazione europea all'immissione in commercio, rispettivamente, a settembre 2019 e luglio 2020.<sup>8,9</sup>

**Sono stati necessari quasi due anni per avere approvazione e rimborsabilità a livello nazionale** (Figura 1). La lunghezza dell'iter di registrazione e definizione di prezzo e rimborso (P&R) da parte di AIFA

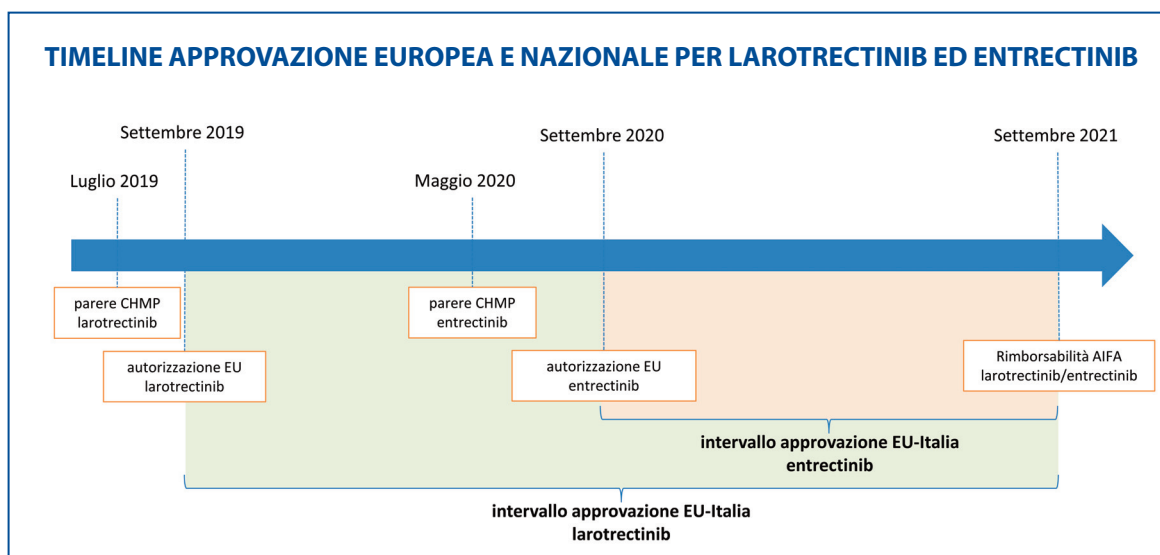


Figura 1

sottolinea la novità apportata dai due farmaci in un setting terapeutico completamente nuovo, e quindi ancora di incerta definizione.

Con la Gazzetta Ufficiale (GU) del 07.09.2021, larotrectinib ed entrectinib sono stati i primi farmaci oncologici a indicazione agnostica a essere rimborsati in Italia a carico del SSN (Determina n. DG/1014/2021 e DG/1007/2021),<sup>10,11</sup> per il trattamento di pazienti affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK).

Queste determinazioni rappresentano uno spartiacque per la storia dell'oncologia mutazionale e agnostica in Italia. Vengono infatti fornite raccomandazioni di tipo organizzativo per la diagnosi dei pazienti candidabili a tali terapie, "è opportuno che nell'ambito di ciascuna Regione l'inquadramento diagnostico avvenga presso un numero limitato di centri, idealmente organizzati come **Hub & Spoke** in collegamento con le reti oncologiche regionali", con una chiara indicazione per un modello specifico, basato sulla centralizzazione e su pochi centri di riferimento, a discapito di altri contemplati da Age.na.s..<sup>12</sup>

Viene, inoltre, definita la **composizione minima del gruppo multidisciplinare** necessario alla valutazione della prescrivibilità, che deve comprendere "almeno un oncologo medico con esperienza in terapie a bersaglio molecolare, un anatomopatologo esperto in diagnostica molecolare, un chirurgo, un radiologo, un radioterapista e un farmacista ospedaliero" e viene sottolineata la necessità di un monitoraggio dell'impianto organizzativo del MTB stesso: "**la fattibilità e il corretto funzionamento dell'organizzazione diagnostico-terapeutica sopra descritta dovranno essere rivalutate periodicamente**. La prima rivalutazione dovrebbe avvenire a distanza di circa dodici mesi".

La GU, pur nel commendevole tentativo di incentivare un approccio unitario all'oncologia mutazionale in Italia, spinge verso una riorganizzazione della gestione del paziente oncologico piuttosto differente dalla pratica clinica attuale della maggior parte dei centri oncologici e che potrebbe pertanto favorire alcune Regioni (a esempio quelle dove c'è già un sistema MTB-GOM operativo) a discapito di altre, contribuendo ad accentuare una disparità d'accesso alle nuove terapie.

Dall'analisi delle schede AIFA di entrambi i farmaci emerge tra l'altro la necessità, per i tumori "non a elevata frequenza" di fusione di NTRK, dell'esecuzione di un test confirmatorio di tipo NGS (bastano FISH o RT-PCR nel caso di tumori a elevata frequenza di fusione).<sup>13,14</sup>

Ciò comporta la necessità di centralizzazione della profilazione in pochi centri di riferimento (ad alto volume) che non sono ancora pronti sia sul piano organizzativo, per carenza di personale disponibile a sostenere l'aumento del volume di analisi, sia su quello economico.

È stato infatti evidenziato dal panel di esperti che **il costo del test confirmatorio NGS non risulta al momento inserito fra le prestazioni erogabili a carico del SSN (o LEA)**. L'esecuzione di questo tipo di test resta quindi a carico delle Regioni, dei singoli centri o dei pazienti stessi, e spesso nell'ambito di progetti di ricerca.

### 3.2. L'analisi dell'innovatività

AIFA ha reso recentemente disponibili i report di valutazione dell'innovatività per larotrectinib ed entrectinib.<sup>15,16</sup> Per entrambi i farmaci, l'Agenzia ha ritenuto che "nonostante le evidenze limitate e l'eterogeneità della popolazione arruolata, questa strategia di trattamento può essere considerata un nuovo approccio terapeutico tenendo in considerazione il bilancio tra impiego di risorse organizzative ed economiche e probabilità del beneficio clinico atteso". A entrambi i farmaci è stata quindi riconosciuta l'innovazione terapeutica, guidata da un valore terapeutico aggiunto **IMPORTANTE**, nonostante la **BASSA** qualità delle prove (le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione derivano da un'analisi aggregata di trial a braccio singolo). Secondo il panel, questo tipo di valutazioni sembrerebbe quindi aver premiato soprattutto il nuovo meccanismo d'azione, più che la quantità o qualità dei dati di efficacia prodotti; alternativamente, il riconoscimento di una innovatività condizionata avrebbe potuto favorire la produzione di ulteriori evidenze cliniche, con dati più solidi su endpoint di sopravvivenza.

### 3.3. Quali implicazioni?

Le determinazioni in GU, così come i report di valutazione dell'innovatività e le schede di monitoraggio, pongono l'accento sui percorsi diagnostico-assistenziali e sulla loro (ri)organizzazione. Sia a livello regionale che nazionale, quindi, sarà necessario mettere in atto misure concrete per permettere l'applicazione delle disposizioni dell'ente regolatorio nella pratica clinica. **A livello regionale, si auspica una riprogrammazione di infrastrutture, tecnologie e personale per migliorare la governance dell'interazione MTB-GOM ai fini di un'ottimale presa in carico del paziente.**

Come descritto in GU, sarà quindi necessaria una riorganizzazione dei centri prescrittori (**modello tipo Hub&Spoke**), oltre che **l'identificazione e la formazione di personale dedicato, valutandone attività, tempi impiegati e costi correlati.** Andranno stimate e allocate **risorse da dedicare alla diffusione della profilazione molecolare (NGS)** a un numero sempre maggiore di pazienti.

Seppur non contemplato esplicitamente dal testo della scheda AIFA o dalla Determina, una soluzione proposta dal panel è quella di utilizzare un test "di screening" diffuso e a costo contenuto come la valutazione dello stato di NTRK in immunocistochimica, per eseguire un primo scanning dei pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento. È auspicabile, in ogni caso, che questi nuovi modelli assistenziali vengano recepiti in **Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) dedicati.**

**A livello nazionale,** dovranno essere definiti responsabilità e tempi di implementazione di questo sistema e dovrebbero essere **introdotti indicatori di performance:** quanti pazienti accedono al percorso MTB-GOM, quanto materiale patologico viene sottoposto a profilazione (e come viene gestito), quanti e quali pazienti riescono a essere trattati con farmaci target e con quale vantaggio.

**Nei prossimi anni, quindi, si prospetta una continua evoluzione dell'oncologia mutazionale e agnostica,** dato anche il numero sempre crescente di questi farmaci che, si stima, entreranno nella pratica clinica. Secondo il panel, i farmaci follower beneficeranno di un processo valutativo già rodato (e quindi più breve) ma, rispetto ai predecessori, potrebbero non essere considerati innovativi a parità di evidenze e valore terapeutico aggiunto: a guidare la valutazione potrebbe essere più rilevante l'efficacia dei farmaci piuttosto che il loro meccanismo d'azione, contrariamente a quanto sembrerebbe essere avvenuto per larotrectinib ed entrectinib.

## 4. LE COLLABORAZIONI STRATEGICHE PER ACCELERARE L'ACCESSO DEI PAZIENTI ALLE TERAPIE AGNOSTICHE

Per una più rapida crescita e diffusione della cultura dell'oncologia mutazionale/agnostica in Italia, è opportuno promuovere fin da subito progetti dedicati, valutando anche l'opportunità offerta dall'attivazione di **collaborazioni strategiche** fra settore pubblico e privato. Queste collaborazioni **dovranno integrarsi con gli investimenti del settore pubblico, rispettando l'etica e l'indipendenza del SSN e dovranno essere sviluppate in collaborazione con Società Scientifiche o Istituzioni regionali (reti oncologiche) o nazionali (AIFA) per costruire e diffondere la cultura dell'oncologia mutazionale in Italia.**

I livelli su cui tali collaborazioni potranno svilupparsi sono essenzialmente quello organizzativo, formativo, e quello scientifico.

• **A livello organizzativo,** le partnership potrebbero prevedere un **rinforzo delle reti oncologiche e delle capacità diagnostiche dei centri di riferimento.** In considerazione della necessità – disposta in scheda AIFA per larotrectinib ed entrectinib – di test confirmatori NGS per alcune istologie di tumori, le aziende potrebbero supportare la spesa legata all'esecuzione dei test, attualmente non garantiti in maniera uniforme sul territorio nazionale. In aggiunta, soprattutto nell'ambito di progetti di ricerca *ad hoc* sarebbe auspicabile **un supporto per la gestione dei dati NGS (sempre crescenti) e analisi di big data;**

- **A livello formativo**, si potrebbero mettere in atto, di concerto con le istituzioni pubbliche, **programmi per la formazione di professionalità dei MTB preposte all'analisi e data entry e all'interpretazione e valutazione dei risultati**;
- **A livello scientifico**, si dovrebbero favorire **studi e progetti collaborativi con reti oncologiche e centri di ricerca nonché trial clinici (profit o non-profit) con supporto ai costi da parte delle aziende e organizzati in collaborazione con AIFA**. Auspicabile è anche la costruzione di un network nazionale di centri che conducano studi di Fase1 in oncologia mutazionale. Considerando la qualità dei dati a supporto dell'utilizzo dei farmaci a indicazione agnostica (come evidenziato nei report di innovatività di AIFA), sarebbe auspicabile anche una maggiore disponibilità, da parte delle aziende, alla condivisione dei dati non pubblicati degli studi clinici profit (clinical study report, raw data), in modo da aumentare e facilitare la produzione di conoscenza in questo setting.

## 5. CONCLUSIONI

Obiettivo prioritario delle Società Scientifiche e dell'Ente Regolatorio, deve essere la riduzione del gap tra la performance diagnostica sempre migliore (maggiore estensione e diffusione delle piattaforme di profilazione molecolare sul territorio) e le possibilità terapeutiche correlate (al momento limitate). L'approvazione e rimborso di larotrectinib ed entrectinib rappresentano un punto chiave di questo cambio di prospettiva ma ulteriori sforzi sono necessari per raggiungere maggiore uniformità nei sistemi MTB-GOM regionali, fino alla creazione di un unico Sistema Paese in grado di offrire a tutti i pazienti, e a carico del SSN, le opportunità offerte dall'oncologia mutazionale e dallo sviluppo di nuovi farmaci a indicazione agnostica.

**Disclosure:** Il presente lavoro è il risultato degli incontri del Gruppo di Lavoro, coordinato da Dephaforum srl, supportato da un "unrestricted grant" di Janssen-Cilag.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mosele F, Remon J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology* 2020; 31 (11), 1491 – 1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014> (Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
2. Pestana RC, Sen S, et al. Histology-agnostic drug development - considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17, 555–568. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0384-0> (Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
3. Martini N, De Maria R, et al. "Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia". Il Pensiero Scientifico Editore. 2020 [https://issuu.com/pensiero/docs/supp\\_ps\\_1-2020\\_web](https://issuu.com/pensiero/docs/supp_ps_1-2020_web) (Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
4. Documento a cura di AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF "Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici" - 2020 [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/09/2020\\_RaccFarmaciAgnostici.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/09/2020_RaccFarmaciAgnostici.pdf) (Ultimo accesso: 23 novembre 2021)

5. Raccomandazioni AIOM “Tumor Board Molecolare” – 2020  
[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/11/2020\\_RaccTumorBoardMolecolare.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/11/2020_RaccTumorBoardMolecolare.pdf)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
6. Parere CHMP larotrectinib (Vitrakvi) – 25 luglio 2019  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vitrakvi\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vitrakvi_en.pdf)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
7. Parere CHMP entrectinib (Rozlytrek) – 28 maggio 2020  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rozlytrek\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rozlytrek_en.pdf)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
8. EPAR larotrectinib (Vitrakvi) – 19 settembre 2019  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
9. EPAR entrectinib (Rozlytrek) – 11 settembre 2020  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
10. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vitrakvi» (larotrectinib), Determina n. DG/1014/2021  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2021/09/07/214/sg/pdf>  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
11. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rozlytrek» (entrectinib), Determina n. DG/1007/2021  
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2021/09/07/214/sg/pdf>  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
12. “Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro” – 2014  
[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2324\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2324_allegato.pdf)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
13. Registro farmaci sottoposti a monitoraggio – Scheda registro VITRAKVI (larotrectinib)  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda\\_registro\\_VITRAKVI\\_NTRK\\_nuova-AIC\\_08.09.2021.zip](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda_registro_VITRAKVI_NTRK_nuova-AIC_08.09.2021.zip)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
14. Registro farmaci sottoposti a monitoraggio – Scheda registro ROZLYTREK (entrectinib)  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda\\_registro\\_ROZLYTREK-entrectinib\\_NTRK\\_09.08.2021.zip](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1561767/Scheda_registro_ROZLYTREK-entrectinib_NTRK_09.08.2021.zip)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
15. Valutazione dell’innovatività VITRAKVI (larotrectinib), Versione 1.0\_CTS gennaio 2021  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/132\\_VITRAKVI\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/132_VITRAKVI_scheda_innovativita_GRADE.pdf)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)
16. Valutazione dell’innovatività ROZLYTREK (entrectinib), Versione 1.0\_CTS gennaio 2021  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/133\\_ROZLYTREK\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/133_ROZLYTREK_scheda_innovativita_GRADE.pdf)  
(Ultimo accesso: 23 novembre 2021)